

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Selle ravimi suhtes rakendatakse lisajärelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tyruko 300 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg natalizumabi (*natalizumabum*).

Lahjendatuna (vt lõik 6.6) sisaldab infusioonilahuse 1 ml ligikaudu 2,6 mg natalizumabi.

Natalizumab on rekombinantne humaniseeritud anti- α 4-integriini antikeha, mis on toodetud hiina hamstri munasarjade rakuliinis, kasutades rekombinantse DNA tehnoloogiat.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks vial sisaldab 2,3 mmol (ehk 52 mg) naatriumi (lisateavet vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Värvitu, selge kuni kergelt opalestseeruv lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tyruko on näidustatud haigust modifitseeriva monoteerapiana täiskasvanutele väga aktiivse, ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'i raviks järgmistes patsiendirühmades:

- patsiendid, kelle haigus on väga aktiivne vaatamata täielikule ja adekvaatsele ravikuurile vähemalt ühe haigust modifitseeriva ravimiga (erandid ja teave eliminatsiooniperioodide kohta vt lõigud 4.4 ja 5.1);
- või
- patsiendid, kellel on kiiresti progresseeruv raske ägenemiste ja remissioonidega kulgev *sclerosis multiplex*, mille puhul on kaks või enam puuet süvendavat ägenemist aasta jooksul ja üks või enam gadoliiniumiga kontrasteeruvat kollet aju magnetresonatstomograafias (MRT) või märkimisväärne T2-kollete arvu suurenemine võrreldes viimase MRT-uuringuga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja selle kulgu pidevalt jälgima ainult neuroloogiliste haiguste ravi kogemusega eriarst haiglas, kus on ettenähtud ajal võimalik teha MRT-uuringut.

Selle ravimiga ravitavatele patsientidele tuleb anda spetsiaalne hoiatuskaart ning neid tuleb teavitada ravimpreparaadi kasutamise kaasnevatest riskidest (vt ka pakendi infolehte). Patsiente tuleb pärast 2 aastat kestnud ravi uuesti teavitada ravimi kasutamise kaasnevatest riskidest, eriti suurenenud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) tekkimise riskist, ning neile ja nende hooldajatele tuleb õpetada patsiendi jälgimist PML-i varaste nähtude ja sümptomite suhtes.

Käepärast peavad olema ülitundlikkusreaktsioonide raviks vajalikud vahendid ning võimalus MRT uuringuks.

Osad patsiendid võivad olla saanud immunosupressante (nt mitoksantroon, tsüklofosfamiid, asatiopriin). Nende ravimite puhul võib immunosupressioon jääda püsima ka pärast ravi lõppu. Seetõttu peavad arstid veenduma, et vastavate patsientide immuunsus ei ole enne ravi pärssitud (vt lõik 4.4).

Annustamine

Tyruko 300 mg manustatakse veenisiseses infusioonina üks kord iga nelja nädala järel.

Kui kuuekuuline ravi ei ole andnud tulemusi, tuleb edasise ravi vajadus hoolikalt üle hinnata.

Andmed natalizumabi ohutuse ja tõhususe kohta pärast kaheaastast ravi on saadud kontrolliga topeltpimedatest uuringutest. Enne ravi jätkamist pärast kaheaastast ravi tuleb võimalikud ohud ja oodatav kasu üle hinnata. Patsienti tuleb uuesti teavitada PML-i riskiteguritest nagu ravi pikaajalisus, immunosupressantide kasutamine enne ravimi saamist ja John Cunninghami viiruse (JC-viiruse) vastaste antikehade olemasolu (vt lõik 4.4).

Korduv manustamine

Korduva manustamise efektiivsus ei ole tõestatud (ohutuse kohta vt lõik 4.4).

Eriühmad

Eakad

Seda ravimit ei soovitata kasutada üle 65-aastastel, sest andmed selle vanuserühma kohta ei ole piisavad.

Neeru- ja maksakahjustus

Neeru- või maksakahjustuse mõju ei ole uuritud.

Eliminatsioonimehhanismi ja farmakokineetiliste populatsiooniuringute tulemuste põhjal ei ole vaja neeru- või maksakahjustusega patsientidel annust kohandada.

Lapsed

Natalizumabi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Praegu teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Seda ravimit manustatakse intravenoosselt.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhiseid vt lõik 6.6.

Pärast lahjendust (vt lõik 6.6) tuleb infusioon manustada ligikaudu ühe tunni jooksul ja patsiente tuleb infusiooni ajal ja ühe tunni kestel pärast infusiooni lõppu jälgida ülitundlikkusreaktsiooni nähtude suhtes.

Pärast esimest 12 intravenoosset manustamist tuleb patsiente infusiooni ajal jätkuvalt jälgida. Kui patsientidel ei ole esinenud infusioonireaktsioone, võib annusejärgset jälgimisaega vähendada või selle kliinilise hinnangu kohaselt ära jätta.

Patsiente, kes alustavad uuesti natalizumabiga ravi pärast ≥ 6 kuud kestnud ravipausi, tuleb jälgida infusiooni ajal ja 1 tunni jooksul pärast infusiooni lõpetamist ülitundlikkusreaktsiooni nähtude ja sümptomite suhtes esimese 12 intravenoosse infusiooni jooksul pärast ravi taasalustamist.

Tyruko 300 mg infusioonilahuse kontsentrati ei tohi manustada boolussüstena.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.
Progressseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML).

Suurenenud risk oportunistlikeks infektsioonideks, sh immunosupresseeritud patsiendid (sh hetkel immunosupressante saavad või eelneva ravi tõttu immunosupresseeritud patsiendid; vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kombineeritud ravi teiste haigust modifitseerivate ravimitega.

Teadaolev aktiivne pahaloomuline haigus, v.a basaarakuline nahakartsinoom.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Progressseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Natalizumabi kasutamist on seostatud suurenenud PML-i riskiga, mis on JC-viiruse põhjustatud oportunistlik infektsioon, mille tekkimine võib surmaga lõppeda või põhjustada rasket puuet. Selle PML-i tekkimise suurenenud riski tõttu peab eriarst ravi kasulikkust ja sellega kaasnevaid riske koos patsiendiga uuesti individuaalselt hindama. Patsiente tuleb ravi ajal regulaarselt jälgida ning patsientidele ja nende hooldajatele tuleb anda teavet PML-i varaste nähtude ja sümptomite kohta. JC-viirus põhjustab ka JC-viiruse graanulrakkude neuropaatiat (GCN), millest on natalizumabiga ravitud patsientidel teatatud. JC-viiruse GCN-i sümptomid sarnanevad PML-i (st tserebellaarse sündroomi) sümptomitega.

PML-i suurenenud tekkeriskiga on seostatavad järgmised riskitegurid.

- JC-viiruse vastaste antikehade olemasolu.
- Ravi pikaajalisus, eriti üle 2 aasta. Pärast 2 aasta pikkust ravi tuleb patsiente selle ravimiga kaasnevast PML-i riskist uuesti teavitada.

- Immunosuppressantide kasutamine enne ravi selle ravimiga.

JC-viiruse antikehade suhtes positiivsetel patsientidel on suurem PML-i tekkerisk võrreldes patsientidega, kes on JC-viiruse antikehade suhtes negatiivsed. Patsientidel, kellel on kõik kolm PML-i riskitegurit (st tal on JC-viiruse vastased antikehad **ja** ta on saanud ravi natalizumabiga kauem kui 2 aastat **ja** on saanud varem ravi immunosuppressandiga), on oluliselt suurem PML-i tekkerisk.

JC-viiruse vastaste antikehade suhtes positiivsetel patsientidel, keda on ravitud natalizumabiga ja kes ei ole varem kasutanud immunosuppressante, seostatakse JC-viiruse vastaste antikehade reaktsioonitaset (indeksit) PML-i riskitasemega.

Oletatakse, et JC-viiruse vastaste antikehade suhtes positiivsete patsientide puhul on natalizumabi pikendatud annustamisintervalli (keskmise annustamisintervalliga ligikaudu 6 nädalat) korral PML-i risk väiksem võrreldes heakskiidetud annustamisega. Pikendatud annustamisintervalli kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, sest pikendatud annustamisintervalli efektiivsus ei ole tõestatud ja seotud kasulikkuse ning riski suhe on hetkel teadmata (vt lõik 5.1, *Intravenoosne manustamine iga 6 nädala järel*). Lisateavet vt „Arstidele suunatud teave ja ravijuhis“.

Suure riskiga patsientidel võib seda ravi jätkata ainult sel juhul, kui selle kasulikkus ületab riske. PML-i riski hindamiseks patsientide erinevates alarühmades vt „Arstidele suunatud teave ja ravijuhis“.

Testimine JC-viiruse vastaste antikehade suhtes

Testimine JC-viiruse vastaste antikehade suhtes annab abistavat teavet selle raviga kaasnevate riskide suhtes stratifitseerimiseks. Soovitav on testida patsiente seerumi JC-viiruse vastaste antikehade suhtes enne ravi alustamist või testida ravimpreparaati saavaid patsiente, kelle staatus antikehade suhtes ei ole teada. JC--viiruse vastaste antikehade suhtes negatiivsetel patsientidel võib siiski olla PML-i tekkerisk põhjustel nagu uus JC-viiruse infektsioon, kõikuv antikehade staatus või valenegatiivne testitulemus. JC-viiruse vastaste antikehade suhtes negatiivseid patsiente on soovitatav iga 6 kuu järel uuesti testida. Madala indeksiga patsiente, kes ei ole varem immunosuppressante kasutanud, on soovitatav pärast 2 aasta pikkust ravi iga 6 kuu järel uuesti testida.

JC-viiruse vastaste antikehade testi (ELISA) ei tohi kasutada PML-i diagnoosimiseks. Plasmafereesi/plasmavahetuse (PLEX) või intravenoosse immunoglobuliini (IVIg) kasutamine võib mõjutada JC-viiruse vastaste antikehade testide õiget tõlgendamist. Patsiente ei tohi testida JC-viiruse vastaste antikehade suhtes 2 nädala jooksul pärast PLEX-i, sest antikehad on seerumist eemaldatud, ega 6 kuu jooksul pärast IVIg kasutamist (st 6 kuud = 5× immunoglobuliinide poolväärtusaeg).

Lisateavet JC-viiruse vastaste antikehade suhtes testimise kohta vt „Arstidele suunatud teave ja ravijuhis“.

Testimiseks seerumi JC-viiruse vastaste antikehade suhtes tuleb kasutada selleks ette nähtud CE-märgistusega *in vitro* diagnostilist testi (IVD). Kui CE-märgistusega IVD-d ei ole saada, siis tuleb seerumi JC-viiruse vastaste antikehade testimiseks kasutada alternatiivset valideeritud testi.

MRT-uuring PML-i tuvastamiseks

Enne ravi alustamist selle ravimiga peab hiljuti (tavaliselt kolme kuu jooksul) olema läbitud MRT-uuring lähteandmete saamiseks ning seda tuleb korrata rutiinselt vähemalt üks kord aastas. Suurema PML-i riskiga patsientide puhul tuleb kaaluda sagedamate MRT-uuringute tegemist (nt iga 3 või 6 kuu järel), kasutades lühendatud protokolle. Suurema PML-i riskiga patsientide hulka kuuluvad:

- PML-i kõigi kolme riskiteguriga patsiendid (st patsiendid, kes on JC-viiruse antikehade suhtes positiivsed **ja** on saanud ravi selle ravimiga kauem kui 2 aastat **ja** on saanud varem ravi immunosuppressandiga)
- või

- kõrge JC-viiruse vastaste antikehade indeksiga patsiendid, kes on saanud ravi selle ravimiga kauem kui 2 aastat ja ei ole saanud varem ravi immunosupressandiga.

Prægused tõendid viitavad, et PML-i risk on väike indeksi väikeste väärtuste korral ning suureneb märkimisväärselt suurte indeksi väärtustega patsientide puhul, keda on ravitud natalizumabiga üle 2 aasta. Indeksi suure või väikese PML-i riski künnisväärtused olenevad kasutatavast JC-viiruse vastaste antikehade analüüsist (lisateavet vt „Arstidele suunatud teave ja ravijuhis“).

Ei ole läbi viidud uuringuid, et hinnata natalizumabi efektiivsust ja ohutust patsientide üleviimisel immunosupressiivse toimega haigust modifitseerivatelt ravimitelt. On teadmata, kas neilt ravimitelt sellele ravile üleviidud patsientidel on PML-i tekkerisk suurenenud, seetõttu tuleb neid patsiente sagedamini jälgida (st sarnaselt immunosupressantidelt natalizumabile üleviidud patsientidega).

PML-i tuleb kaaluda eristusdiagnoosina kõigil SM-i põdevatel patsientidel, kes võtavad Tyruko't ja kellel esinevad neuroloogilised sümptomid ja/või kellel tuvastatakse MRT-uuringu käigus uusi koldeid. MRT-uuringu ja tserebrospinaalvedelikus oleva positiivse JC-viiruse DNA põhjal on teatatud asümptomaatilise PML-i juhtudest.

Raviarstid peavad vaatama lisateavet PML-i riskijuhtimise kohta natalizumabiga ravitud patsientidel juhendist „Arstidele suunatud teave ja ravijuhis“.

PML-i või JC-viiruse GCN-i kahtluse korral tuleb ravi katkestada ajani, mil PML-i võimalus on välistatud.

Arst peab patsiendi seisundit hindama, et teha kindlaks, kas sümptomid võivad viidata neuroloogilisele häirele ning nende olemasolul välja selgitama, kas sümptomid on tüüpilised SM-ile või võivad viidata PML-ile või JC-viiruse GCN-ile. Kui tekib vastav kahtlus, tuleb teha edasised uuringud. Siia alla kuuluvad MRT uuring (võrdlus ravieelsete algsete MRT-uuringutega) eelistatavalt kontrastainega, liikvori uuring JC-viiruse DNA suhtes ja korduvad neuroloogilised läbivaatused, nagu on kirjeldatud „Arstidele suunatud teaves ja ravijuhistes“ (vt „Teabematerjalid“). Kui PML ja/või JC-viiruse GCN on välistatud (kliinilise kahtluse püsimisel vajaduse korral kliinilisi, piltidiagnostika ja/või laboratoorseid uuringuid korrates), võib ravi taasalustada.

Arst peab eriti tähelepanelik olema PML-i või JC-viiruse GCN-i hoiatusnähtude suhtes, mida patsient võib enda juures mitte märgata (nt kognitiivsed sümptomid, psühhiaatrilised sümptomid või tserebellaarne sündroom). Patsiente tuleb ka juhendada, et nad teavitaksid ravist ka oma partnerit ja hooldajaid, kes võivad tähele panna sümptomeid, millest patsient ise ei pruugi ole teadlik.

PML-ist on teatatud pärast natalizumabiga ravi lõpetamist patsientidel, kellel ei olnud ravi lõpetamise ajal PML-ile viitavaid leide. Patsiendid ja arstid peavad jätkuvalt järgima sama jälgimisprotokolli ja olema tähelepanelikud mis tahes uute nähtude või sümptomite suhtes, mis võivad viidata PML-ile, ligikaudu 6 kuu jooksul pärast Tyruko'ga ravi lõppu.

Kui patsiendil on tekkinud PML, ei tohi natalizumabi enam kasutada.

PML-iga immunosupresseeritud patsientidel on pärast immuunseisundi taastumist täheldatud seisundi paranemist.

Alates natalizumabi heakskiitmisest sellega ravitud patsientide retrospektiivse analüüsi alusel ei täheldatud erinevusi 2-aastases elulemuses pärast PML-i diagnoosimist patsientidel, kes said PLEX-i ja kes seda ei saanud. Muid kaalutlusi PML-i ravis vt „Arstidele suunatud teave ja ravijuhised“.

PML ja IRIS (immuunsuse taastumise põletikuline sündroom)

Peaaegu kõikidel natalizumabiga ravitavatel PML-iga patsientidel tekib pärast ravi katkestamist või ravimpreparaadi eemaldamist immuunsuse taastumise põletikuline sündroom (IRIS). IRIS arvatakse tekkivat immuunfunktsiooni taastumise tulemusena patsientidel, kellel on PML, mis võib tekitada

tõsiseid neuroloogilisi tüsistusi ning võib surmaga lõppeda. Patsienti tuleb hoolikalt jälgida IRIS-e tekkimise suhtes ning alustada PML-ist paranemise ajal sellega seotud põletiku sobivat ravi (lisateavet vt „Arstidele suunatud teave ja ravijuhis“).

Infektsioonid, k.a muud oportunistlikud infektsioonid

Natalizumabiga seoses on teatatud muudest oportunistlikest infektsioonidest. Seda peamiselt Crohni tõvega patsientidel, kelle immuunsus oli pärssitud või kellel oli olulisi kaasnevaid haigusi. Siiski ei saa ravimpreparaadi kasutusega seotud muude oportunistlike infektsioonide võimalikku sagenemist välistada neil patsientidel, kellel kaasuvad haigused puuduvad. Oportunistlike infektsioone on tuvastatud ka natalizumabiga monoteeraapiat saavatel SM patsientidel (vt lõik 4.8).

See ravi suurendab *herpes simplex* ja *varicella zoster* viiruste poolt põhjustatud entsefaliidi ja meningiidi tekkeriski. *Sclerosis multiplex*'i põdevatel patsientidel, keda raviti selle ravimiga, on turuletulekujärgselt teatatud rasketest, eluohtlikest ja mõnel juhul surmaga lõppenud juhtumitest (vt lõik 4.8). Herpesentsefaliidi või -meningiidi avaldumise korral tuleb ravimpreparaadi kasutamine katkestada ja alustada sobilikku herpesentsefaliidi või -meningiidi ravi.

Äge reetina nekroos on harvaesinev fulminantse kuluga reetina viirusinfektsioon, mida põhjustab herpesviiruste sugukond (nt *Varicella zoster*). Patsientidel, kellele on manustatud natalizumabi, on täheldatud ägedat reetina nekroosi, mis võib potentsiaalselt põhjustada nägemise kaotuse. Silmadega seotud sümptomitega, näiteks nägemisteravuse vähenemisega, silmade punetuse ja valulikkusega patsiendid tuleb suunata reetina sõeluuringule ägeda reetina nekroosi suhtes. Ägeda reetina nekroosi kliinilise diagnoosi kinnitumisel tuleb kaaluda selle ravimiga ravi lõpetamist neil patsientidel.

Ravimit määravad arstid peavad teadma, et ravi ajal võivad tekkida muud oportunistlikud infektsioonid ja neid tuleb arvestada natalizumabi saavatel patsientidel tekkinud infektsioonide diferentsiaaldiagnoosis. Oportunistlike infektsioonide kahtlusel tuleb ravi katkestada ajani, mil sellised infektsioonid on edasiste uuringutega välistatud.

Kui seda ravimit saaval patsiendil tekib oportunistlik infektsioon, ei tohi ravimpreparaati enam kasutada.

Teabematerjalid

Enne selle ravimi määramist peab arst tutvuma „Arstidele suunatud teave ja ravijuhistega“.

Arstid peavad patsiendiga koos läbi arutama natalizumabi ravist saadava kasu ning sellega kaasnevad riskid, samuti tuleb patsiendile anda hoiatuskaart. Patsienti tuleb juhendada, et ükskõik millise infektsiooni tekkides peab ta raviarsti teavitama, et saab ravi selle ravimiga.

Arstid peavad patsiente teavitama järjepideva ravi olulisusest, seda eriti ravi esimestel kuudel (vt „Ülitundlikkus“).

Ülitundlikkus

Natalizumabi manustamisega on seostatud ülitundlikkusreaktsioonide, sealhulgas tõsiste süsteemsete reaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Need reaktsioonid on tavaliselt tekkinud infusiooni ajal või kuni üks tund pärast infusiooni lõppu. Ülitundlikkuse võimalus oli suurim esimeste infusioonide puhul ja patsientidel, kes taasalustasid ravi pärast eelmist lühikest manustamist (üks või kaks infusiooni) ning olid pikemat aega (kolm kuud või rohkem) ilma ravita. Sellest hoolimata tuleb ülitundlikkuse võimalusega arvestada iga infusiooni korral.

Patsiente tuleb jälgida infusiooni ajal ja ühe tunni jooksul pärast infusiooni lõppu (vt lõik 4.8). Ülitundlikkusreaktsioonide raviks vajalikud vahendid peavad olema käepärast.

Esimeste ülitundlikkuse ilmingute tekkides tuleb lõpetada selle ravimi manustamine ja alustada

asjakohast ravi.

Kui patsiendil on tekkinud ülitundlikkusreaktsioon, ei tohi natalizumabi enam manustada.

Samaaegne ravi immunosupressantidega

Natalizumabi ohutust ja tõhusust üheaegsel kasutusel teiste immunosupresseerivate ja kasvajakasvatavate ravimitega ei ole täielikult kinnitatud. Nende ainete manustamine samal ajal selle ravimiga võib suurendada infektsioonide (sh oportunistlikud infektsioonid) riski ja on seetõttu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Sclerosis multiplex'i kolmanda faasi kliinilistes uuringutes natalizumabi intravenoosse infusiooniga ei ole täheldatud, et ägenemise samaaegne ravi lühiajalise kortikosteroidide kuuriga oleks põhjustanud infektsioonide sagenemist. Lühiajalised ravikuurid kortikosteroididega on selle ravimiga ravi ajal lubatud.

Varasem immunosupressiivne või immunomoduleeriv ravi

Kui patsient on varem saanud immunosupressante, on tal suurenenud PML-i tekke oht. Ei ole läbi viidud uuringuid, et hinnata selle ravimi efektiivsust ja ohutust patsientide üleviimisel immunosupressiivse toimega haigust modifitseerivatelt ravimitelt. On teadmata, kas neilt ravimitelt sellele ravimile üleviidud patsientidel on PML-i tekkerisk suurenenud, seetõttu tuleb neid patsiente sagedamini jälgida (st sarnaselt immunosupressantidelt sellele ravimile üleviidud patsientidega, vt „MRT-uuring PML-i tuvastamiseks“).

Immunosupressante saanud patsiente ravides tuleb olla ettevaatlik, võimaldades piisavalt aega immuunsuse taastumiseks. Arstid peavad kõikidele juhtudele lähenema individuaalselt, selgitades välja võimaliku immunosupressiivse seisundi enne, kui patsient hakkab saama ravi (vt lõik 4.3).

Patsientide üleviimisel teiselt haigust modifitseerivalt ravimilt sellele ravimile tuleb võtta arvesse selle teise ravimi poolväärtusaega ja toimemehhanismi, et vältida lisanduvat toimet immuunsüsteemile ja samal ajal võimalikult vähendada riski haiguse ägenemiseks. Enne ravi alustamist on soovitatav teha täielik vereanalüüs (CBC, sh lümfotsüüdid), et veenduda eelmise ravimi immuunsüsteemi toimete (st tsütopeenia) taandumises.

Patsiendid võivad beeta-interferoonilt või glatirameeratsetaadilt otse natalizumabile üle minna eeldusel, et puuduvad olulistele ravist tingitud muutustele viitavad nähud nagu neutropeenia ja lümfopenia.

Dimetüülfumaraadilt üleviimisel peab ravi alustamisele eelnema eliminatsiooniperiood, mis on piisav lümfotsüütide arvu taastumiseks.

Pärast ravi lõpetamist fingolimoodiga taastub lümfotsüütide arv järk-järgult, jõudes normaalsesse vahemikku 1 kuni 2 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Ravi alustamisele peab eelnema eliminatsiooniperiood, mis on piisav lümfotsüütide arvu taastumiseks.

Teriflunomiid elimineerub vereplasmast aeglaselt. Kiirendatud eliminatsiooniprotseduurita võib teriflunomiidi kliirens plasmast toimuda mitme kuu kuni 2 aasta jooksul. Soovitatav on kasutada kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri, mis on määratletud teriflunomiidi ravimi omaduste kokkuvõttes, või teise võimalusena jätta eliminatsiooniperioodiks vähemalt 3,5 kuud. Patsientide üleviimisel teriflunomiidilt sellele ravimile tuleb olla ettevaatlik võimalike kaasnevate immuunsüsteemi toimete tõttu.

Alemtuzumabi immunosupressiivne toime on äärmiselt pikaajaline. Kuna toime tegelik kestus on teadmata, ei ole pärast alemtuzumabi kasutamist soovitatav alustada ravi selle ravimiga, välja arvatud juhul kui konkreetse patsiendi jaoks kasu ületab selgelt riske.

Immunogeensus

Haiguse ägenemised või infusiooniga seotud reaktsioonid võivad viidata natalizumabivastaste antikehade tekkele. Neil juhtudel tuleb määrata antikehi ning kui testi tulemus püsib positiivsena ka vähemalt kuue nädala möödudes, tuleb ravi katkestada, kuna antikehade püsimine on seotud natalizumabiga ravi tõhususe olulise vähenemisega ja ülitundlikkusreaktsioonide sagenemisega (vt lõik 4.8).

Kuna patsientidel, kellele on lühemaegselt manustatud natalizumabi ning kes on seejärel olnud pikemat aega ilma ravita, on ravi taasalustamisel suurem risk natalizumabivastaste antikehade ja/või ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks, tuleb neil määrata antikehi ning kui testi tulemus püsib positiivsena vähemalt kuue nädala möödudes, ei tohi patsiendile enam natalizumabi manustada (vt lõik 5.1).

Maksa häired

Turuletulekujärgselt on teatatud spontaansetest tõsistest maksakahjustusega seotud kõrvaltoimetest (vt lõik 4.8). Maksakahjustus võib tekkida ükskõik millisel ravi hetkel, isegi pärast esimest annustamist. Mõningatel juhtudel tekkis kõrvaltoime, kui ravimit hakati uuesti manustama. Mõningatel, haigusloos maksafunktsiooni kõrvalekalletega patsientidel on ravi ajal esinenud maksafunktsiooni kõrvalekalde edasine suurenemine. Patsiente tuleb nõuetekohaselt jälgida kahjustunud maksafunktsiooni osas ning instrueerida viivitamata arstiga ühendust võtma, kui tekivad maksakahjustusele viitavad sümptomid, nagu kollasus ja oksendamine. Tõsise maksakahjustuse korral tuleb ravi selle ravimiga katkestada.

Trombotsütopeenia

Natalizumabi kasutamisel on teatatud trombotsütopeenia, sealhulgas idiopaatilise trombotsütopeenilise purpuri (ITP), esinemisest. Trombotsütopeenia diagnoosimise ja ravi hiline mine võib põhjustada raskeid ja eluohtlikke tagajärgi. Patsiente tuleb juhendada viivitamatult oma arstile teatama, kui neil ilmnevad ebatavalise või pikaajalise verejooksu nähud, petehhiad või spontaansed verevalumid. Trombotsütopeenia tuvastamisel tuleb kaaluda natalizumabiga ravi katkestamist.

Ravi lõpetamine

Kui natalizumabiga ravi on otsustatud lõpetada, peab arst arvestama, et natalizumab püsib veres ja omab farmakodünaamilist toimet (nt lümfotsüütide arvu suurenemine) ligikaudu 12 nädalat pärast viimast annust. Kui sellel ajal hakata võtma muid ravimeid, tuleb arvestada natalizumabi olemasoluga veres. Kliinilistes uuringutes ei seostatud selliste ravimite nagu interferoon ja glatirameeratsetaat manustamist sel perioodil ohutuseprobleemidega. Samaaegse immunosupressantide võtmise kohta andmed puuduvad. Kui neid ravimeid kasutada vahetult pärast natalizumabi ärajätmist, võivad immunosupressiivsed toimed liituda. Seda võimalust tuleb igal konkreetsel juhul hoolikalt kaaluda ning vajadusel rakendada natalizumabi „washout“-perioodi. Ägenemiste puhul lühiajalise kortikosteroidikuuri kasutamisel ei ole kliinilistes uuringutes täheldatud infektsioonide sagenemist.

Naatriumisaldus

Enne lahustamist sisaldab ravim 52 mg naatriumi ühes vialis, mis on võrdne 2,6%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Natalizumab on vastunäidustatud kasutamiseks kombinatsioonis teiste haigust modifitseerivate ravimitega (vt lõik 4.3).

Immuniseerimine

Avatud randomiseeritud uuringus 60 patsiendiga, kellel oli ägenemiste ja remissioonidega kulgev *sclerosis multiplex*, ei olnud humoraalses immuunvastuses esilekutsuvale antigeenile (teetanuse toksoid) olulisi erinevusi ning patsientidel, keda oli ravitud natalizumabiga 6 kuud, oli humoraalne immuunvastus neoantigeenile (meriteo hemotsüaniin) võrreldes ravimata kontrollrühmaga vaid veidi aeglasem ja väiksem.

Elusvaktsiinide kasutamist ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Kui naine rasestub selle ravimi kasutamise ajal, tuleb kaaluda ravimpreparaadi kasutamise lõpetamist. Raseduse ajal tuleb selle ravimi kasu/riski suhte hindamisel arvestada patsiendi kliinilise seisundiga ja võimaliku haiguse taasägenemisega pärast ravimpreparaadi kasutamise lõpetamist.

Rasedus

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Kliiniliste uuringute andmete, prospektiivse rasedusregistri, turuletulekujärgsete juhtumite ja avaldatud kirjandusallikate alusel ei ole ekspositsioon natalizumabile mõjutanud raseduste tulemusi.

Natalizumabi täielik prospektiivne rasedusregister hõlmas andmeid 355 raseduse kohta koos teadaolevate tulemustega. Siia kuulusid 316 elussündi, millest 29 puhul teatati kaasasündinud väärarengutest. Neist 29-st kuusteist liigitus suurteks väärarenguteks. Väärarengute esinemissagedus on võrdväärne teistes SM patsiente hõlmavates rasedusregistrites registreerituga. Puuduvad tõendid spetsiifiliste sünnidefektide mustriga kohta natalizumabi kasutamisel.

Puuduvad piisavad ja hästi kontrollitud uuringud natalizumabiga ravi kohta rasedatel naistel.

Turuletulekujärgselt on teatatud trombotsütopeeniast ja aneemiast imikutel, kes on sündinud raseduse ajal natalizumabiga ravitud naistele. Raseduse ajal natalizumabiga ravitud naiste vastasündinutel on soovitatav jälgida trombotsüütide arvu ja hemoglobiini sisaldust.

Seda ravimpreparaati tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui see on selgelt vajalik. Kui naine rasestub natalizumabi võtmise ajal, tuleb kaaluda natalizumabi kasutamise katkestamist.

Imetamine

Natalizumab eritub inimese rinnapiima. Natalizumabi toime vastasündinutele/imikutele on teadmata. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada natalizumabiga ravi ajaks.

Fertiilsus

Ühes uuringus, milles kasutati inimese annusest suuremaid annuseid, täheldati emaste merisigade fertiilsuse vähenemist; isasloomade viljakust natalizumab ei mõjutanud.

Natalizumabi toimet inimeste viljakusele maksimaalse soovitatud annuse kasutamise järgselt tõenäoliseks ei loeta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tyruko mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Natalizumabi manustamise järel võib esineda pearinglust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Platseebokontrolliga uuringutes sai natalizumabi 1617 SM patsienti kuni kaks aastat (platseebo: 1135), ravi katkestamise tinginud kõrvaltoimeid tekkis 5,8% natalizumabi saanutest (platseebo: 4,8%). Üle kahe aasta kestnud uuringute jooksul teatas ravimi kõrvaltoimest 43,5% patsientidest (platseebo: 39,6%).

Kliinilistes uuringutes, kus osales 6786 natalizumabiga ravitud patsienti (intravenoosse infusioonina ja subkutaanse süstena), olid kõige levinumad natalizumabi manustamisega seonduvad kõrvaltoimed peavalu (32%), ninaneelupõletik (27%), väsimus (23%), kuseteede infektsioon (16%), iiveldus (15%), liigesvalu (14%) ja pearinglus (11%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kliiniliste uuringute, turuletulekujärgsete ohutusuuringu ja spontaansete aruannete tulemustest lähtuvad kõrvaltoimed on esitatud allpool Tabelis 1. Organsüsteemidest lähtuvalt on need esitatud järgneva määratluse kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harva ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harva ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klassid	Kõrvaltoimete esinemissagedus				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Väga harva	Teadmata
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Ninaneelupõletik Kuseteede infektsioon	Herpesinfektsioon	Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia	Silma piirkonna herpes	Herpeetiline meningoentsefaliit JCV graanulrakuline neuronopaatia Nekrotiseeriv herpeetiline retinopaatia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>		Ülitundlikkus	Anafülaktiline reaktsioon Immuunsuse taastumise põletikuline sündroom		
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>		Aneemia	Trombotsütopeenia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur (ITP) Eosinofiilia	Hemolüütiline aneemia Tuumaga erütrotsüüdid	
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>				Hüperbilirubiineemia	Maksakahjustus
<i>Uuringud</i>		Maksaensüümide suurenenud aktiivsus Ravimispetsiifiliste antikehade olemasolu			

MedDRA organüsteemi klassid	Kõrvaltoimete esinemissagedus				
	<i>Väga sage</i>	<i>Sage</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Väga harva</i>	<i>Teadmata</i>
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>	Infusiooni-ga seotud reaktsioon				
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		Düspnoe			
<i>Seedetrakti häired</i>	Iiveldus	Oksendamine			
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väsimus	Püreeksia Külmavärinad Infusioonikoha reaktsioon Süstekoha reaktsioon	Näo turse		
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Sügelus Lööve Nõgestõbi		Angioödeem	
<i>Vaskulaarsed häired</i>		Õhetus			
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Pearinglus Peavalu				
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe häired</i>	Liigesvalu				

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud reaktsioonid (IRR)

SM patsientidel tehtud kahe-aastastes kontrolliga kliinilistes uuringutes oli infusiooniga seotud kõrvaltoime defineeritud kui kõrvaltoime, mis tekib infusiooni ajal või ühe tunni jooksul pärast infusiooni lõppu. Need tekkisid 23,1% SM patsientidest, keda raviti natalizumabiga (platseebo: 18,7%). Platseebost sagedamini teatatud natalizumabi kõrvaltoimete hulka kuulusid pearinglus, iiveldus, urtikaaria ja külmavärinad.

Ülitundlikkusreaktsioonid

SM patsientidel tehtud kahe-aastastes kliinilistes uuringutes tekkisid ülitundlikkusreaktsioonid kuni 4% patsientidest. Anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid tekkisid vähem kui 1% natalizumabi saanud patsientidest. Ülitundlikkusreaktsioonid tekkisid tavaliselt infusiooni ajal või kuni üks tund pärast infusiooni lõppu (vt lõik 4.4). Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest, mida on esinenud koos ühe või mitme järgmise sümptomiga: hüpotensioon, hüpertensioon, valu rindkeres, ebamugavustunne rindkeres, düspnoe, angioödeem lisaks tavalisematele sümptomitele nagu lööve ja nõgestõbi.

Immunogeensus

Ravi ajal natalizumabiga võivad tekkida natalizumabivastased antikehad. Püsivad antikehad olid seotud natalizumabi tõhususe olulise vähenemisega ja ülitundlikkusreaktsioonide sageduse suurenemisega. Püsivate antikehadega seostatud lisa infusioonireaktsioonide hulka kuulusid külmavärinad, iiveldus, oksendamine ja õhetus (vt lõik 4.4).

Kui pärast ligikaudu kuus kuud kestnud ravi kahtlustatakse püsivaid antikehi (kas tõhususe vähenemise või infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu), saab neid tuvastada ja seejärel ka kinnitada järgmise testiga kuus nädalat pärast esimest positiivset testi. Arvestades, et püsivate antikehadega patsiendil võib ravitõhusus olla vähenenud ning ülitundlikkus- või infusioonireaktsioonide sagedus suurenenud, tuleb püsivate antikehade tekkides ravi katkestada.

Infektsioonid, k.a PML, ja oportunistlikud infektsioonid

SM patsientidel tehtud kahe-aastastes kliinilistes uuringutes oli infektsioonide sagedus patsiendiaasta kohta ligikaudu 1,5 nii natalizumabiga kui ka platseeboga ravitud patsientidel. Üldiselt olid infektsioonid natalizumabi ja platseebot saavatel patsientidel samasugused. SM kliinilistes uuringutes on teatatud *cryptosporidium* kõhulahtisuse tekkest. Teistes kliinilistes uuringutes on teatatud täiendavatest oportunistlike infektsioonide juhtudest, millest osad on lõppenud surmaga. Suurem osa patsiente ei katkestanud infektsiooni ajal natalizumabiga ravi ja paranesid asjakohase ravi toimele.

Kliinilistes uuringutes esines herpesinfektsioone (*Varicella-Zoster* viirus, *Herpes-simplex* viirus) natuke sagedamini natalizumabi saavatel patsientidel, võrreldes platseebo grupiga. *Sclerosi multiplex*'i põdevatel patsientidel, keda raviti natalizumabiga, on turuletulekujärgsel perioodil teatatud *herpes simplex* või *varicella zoster* viiruste poolt põhjustatud rasketest, eluohtlikest ja mõnel juhul surmaga lõppenud entsefaliidi ja meningiidi juhtumitest. Natalizumabiga ravi kestis enne haiguse avaldumist mõnest kuust kuni mitme aastani (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgse kogemuse käigus on natalizumabi saanud patsientidel harvadel juhtudel täheldatud ägedat reetina nekroosi. Mõnel juhul tekkis see kesknärvisüsteemi herpesinfektsioonidega (nt herpesmeningiit ja -entsefaliit) patsientidel. Tõsised ägeda reetina nekroosi juhud, mis kahjustasid üht või mõlemat silma, põhjustasid mõne patsiendi pimedaksjäämise. Neil juhtudel kasutati viirusvastast ravi ja mõnel juhul kirurgilist ravi (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes, turuletulekujärgsetes vaatlusuuringutes ja turuletulekujärgse passiivse järelevalve käigus on teatatud PML-i juhtudest. PML põhjustab tavajuhul puuet ja võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4). Natalizumabi turuletulekujärgse kasutamise käigus on teatatud ka JC-viiruse GCN-i juhtudest. JC-viiruse GCN-i sümptomid sarnanevad PML-i sümptomitega.

Maksa häired

Turuletulekujärgselt on teatatud spontaansetest tõsistest maksakahjustustest, maksaensüümide kõrgeenenud aktiivsusest ja hüperbilirubineemiast (vt lõik 4.4).

Aneemia ja hemolüütiline aneemia

Turuletulekujärgsetes jälgimisuuringutes on harva teatatud aneemia ja hemolüütilise aneemia tõsistest juhtudest natalizumabiga ravitud patsientidel.

Pahaloomulised kasvaja

Natalizumabi ja platseeboga ravitud patsientidel, keda jälgiti kahe-aastase ravi jooksul, ei ilmnenu erinevusi pahaloomuliste kasvajate liigi ega sageduse vahel. Sellegipoolest on vaja jälgida pikemaid raviperioode, enne kui välistada natalizumabi mistahes mõju kasvajatele (vt lõik 4.3).

Toime laboratoorsetele testidele

SM-i patsientidega läbi viidud 2-aastastes kontrolliga kliinilistes uuringutes seostati natalizumabi ravi tsirkuleerivate lümfotsüütide, monotsüütide, eosinofiilide, basofiilide ja tuumaga erütrotsüütide arvu tõusuga. Neutrofiilide arvu suurenemist ei täheldatud. Lümfotsüütide, monotsüütide, eosinofiilide ja basofiilide arv suurenes intravenoosse manustamisega algnäitajalt üksikute rakutüüpide osas 35% kuni 140%, kuid keskmine rakkude arv jäi normi piiridesse. Natalizumabiga intravenoosse ravi ajal on

täheldatud vähest hemoglobiini (keskmiselt 0,6 g/dl), hematokriti (keskmiselt 2%) ja vere punaliblede arvu (keskmiselt $0,1 \times 10^6/l$) vähenemist. Kõik hematoloogiliste parameetrite muutused taaspöörduvad ravieelsetele väärtustele üldjuhul 16 nädalaga viimasest natalizumabi annusest ega põhjustanud kliinilisi sümptomeid. Turuletulekujärgsel on esinenud ka eosinofiiliat (eosinofiilide arv $>1500/mm^3$) ilma kliiniliste sümptomiteta. Neil juhtudel, kui ravi katkestati, eosinofiilide tasemete tõusud kadusid.

Trombotsütopeenia

Turuletulekujärgsel kasutamisel on aeg-ajalt teatatud trombotsütopeenia ja idiopaatilise trombotsütopeenilise purpuri (ITP) esinemisest.

Lapsed

Tõsiseid kõrvaltoimeid hinnati metaanalüüsiga hõlmatud 621 SM-iga lapsel (vt ka lõik 5.1). Nende andmete piires sellel patsiendirühmal uusi ohutussignaale ei tuvastatud. Metaanalüüsis esines üks herpesmeningiidi juhtum. PML-i juhtumeid metaanalüüsis ei sisaldunud, kuid turuletulekujärgsel on teatatud PML-i esinemisest natalizumabiga ravitud lastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üle 300 mg dooside ohutust ei ole adekvaatselt hinnatud. Natalizumabi maksimaalset annust, mida võib ohutult manustada, ei ole määratud.

Natalizumabi üleannustamisele ei ole teadaolevat antidooti. Ravi koosneb ravimi manustamise lõpetamisest ja vajaduspõhisest toetavast ravist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA23

Tyruko on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti veebilehel <http://www.ema.europa.eu>.

Farmakodünaamilised toimed

Natalizumab on selektiivne adhesioonimolekuli inhibiitor, mis seondub inimese integriinide $\alpha 4$ -alühikuga. Viimased on tugevalt ekspresseeritud kõigi leukotsüütide pinnal, v.a neutrofiilid. Natalizumab seondub spetsiifiliselt $\alpha 4\beta 1$ integriiniga, blokeerides selle spetsiifilise retseptori: veresooneadhesioonimolekul-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1) interaktsiooni ligandide osteopontiini ja alternatiivse splaiisinguga fibronektiini domeeni: ühendussegment-1 (*connecting segment-1*, CS-1) vahel. Natalizumab blokeerib $\alpha 4\beta 7$ integriini toime limaskestas adressiini raku adhesioonimolekuliga-1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*, MadCAM-1). Nende molekulide vastastikuse toime katkemine takistab mononukleaarsete leukotsüütide migratsiooni läbi endoteeli põletikulisse parenhümatoskoosse. Natalizumabi toimemehhanism võib olla ka põletikureaktsiooni allasurumine haigusest haaratud kudedes, inhibeerides $\alpha 4$ -ekspresseerivate leukotsüütide koostoime nende ligandidega ekstratsellulaarses maatriksis ja parenhüümirakkudel. Selliselt võib natalizumab pärssida põletikulisi protsesse haiguskoldes ja inhibeerida edasist

immuunrakkude liikumist põletikulisse koesse.

Arvatakse, et *sclerosis multiplex*'i kahjustused tekivad, kui aktiveeritud T-lümfotsüüdid läbivad hematoentsefaalbarjääri. Leukotsüütide liikumisel läbi hematoentsefaalbarjääri on oma osa adhesioonimolekulide ja põletikurakkude ning veresoone seina endoteelirakkude vastastikusel mõjus. Vastastikune mõju $\alpha 4\beta 1$ ja selle märklaudmolekulide vahel on aju patoloogilise põletiku oluline komponent ja nende vastasmõjude katkestamisel põletik väheneb. Tavaolukorras ei ole VCAM-1 aju parenhüümis ekspresseeritud. Kuid pro-inflamatoorsete tsütokiinide juuresolekul on VCAM-1 ülesreguleeritud endoteelirakkudel ja võib-olla ka põletikukollete lähedal asuvatel gliiarakkudel. Kesknärvisüsteemis SM-i põletiku korral $\alpha 4\beta 1$ interaktsioon VCAM-1, CS-1 ja ostepontiiniga vahendab leukotsüütide püsivat adhesiooni ja transmigratsiooni ajuparenhüümi ning see võib soodustada põletikukaskaadi püsivust KNS-i koes. $\alpha 4\beta 1$ ja selle sihtmärkide molekulaarsete koostoimete blokaad vähendab SM-ist tingitud põletikulisi muutusi ajus ja pärsib immuunrakkude edasist migratsiooni põletikulisse koesse, vähendades nii SM-i kollete teket ja suurenemist.

Kliiniline efektiivsus

AFFIRM kliiniline uuring

Monoteraapia efektiivsust on hinnatud kaks aastat kestnud randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus (AFFIRM-i uuring), mis hõlmas ägenemiste ja remissioonidega kulgeva *sclerosis multiplex*'iga patsiente: neil oli uuringusse võtmisele eelnenud aasta jooksul olnud vähemalt üks kliiniline ägenemine ja Kurtzke laiendatud puudestaatus skaala (*Kurtzke Expanded Disability Status Scale*, EDSS) skoor 0 ja 5 vahel. Patsientide mediaanne vanus oli 37 aastat ning haiguse kestuse mediaan oli viis aastat. Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1 manustamiseks 300 mg natalizumabi ($n = 627$) või platseebot ($n = 315$) iga nelja nädala järel kuni 30 infusiooni. Neuroloogiline staatus määrati iga 12 nädala järel ja ägenemise kahtluse korral.

Magnetresonantstomograafial (MRT) määrati igal aastal T1-režiimis gadoliiniumiga (Gd) kontrasteeruvad kolded ja T2-režiimis hüperintensiivse signaaliga kolded.

Uuringu täpsem tutvustus ja tulemused on toodud Tabelis 2.

Tabel 2. AFFIRM-i uuring: põhitunnused ja tulemused		
Disain	Monoteraapia, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga paralleelrühmadega uuring kestusega 120 nädalat	
Uuritavad	RRMS (McDonald'i kriteerium)	
Ravi	Platseebo / natalizumab 300 mg i.v. iga 4 nädala järel	
Esimese aasta tulemusnäitaja	Ägenemiste sagedus	
Teise aasta tulemusnäitaja	Progressioon EDSS alusel	
Sekundaarsed tulemusnäitajad	Ägenemistega seotud muutujad / MRT-uuringuga seotud muutujad	
Uuritavad	Platseebo	Natalizumab
Randomiseeritud	315	627
Ühe aasta läbinud	296	609
Kaks aastat läbinud	285	589
Vanus aastates, mediaan (vahemik)	37 (19...50)	36 (18...50)
SM-i kestus aastates, mediaan (vahemik)	6,0 (0...33)	5,0 (0...34)
Aeg diagnoosini aastates, mediaan (vahemik)	2,0 (0...23)	2,0 (0...24)
Ägenemisi viimasel 12 kuul, mediaan (vahemik)	1,0 (0...5)	1,0 (0...12)
EDSS-alnäitaja, mediaan (vahemik)	2 (0...6,0)	2 (0...6,0)

Tabel 2. AFFIRM-i uuring: põhitunnused ja tulemused		
TULEMUSED		
Ägenemisi aastas		
Ühe aasta lõppedes (esmane tulemusnäitaja)	0,805	0,261
Kahe aasta lõppedes	0,733	0,235
Üks aasta	Kordajate suhe 0,33 CI _{95%} 0,26; 0,41	
Kaks aastat	Kordajate suhe 0,32 CI _{95%} 0,26; 0,40	
Hoovaba		
Ühe aasta lõppedes	53%	76%
Kahe aasta lõppedes	41%	67%
Puue		
Progresseerunute osakaal ¹ (12. nädala kinnitus; esmane tulemusnäitaja)	29%	17%
	Riskisuhe 0,58, CI _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Progresseerunute osakaal ¹ (24. nädala kinnitus)	23%	11%
	Riskisuhe 0,46; CI _{95%} 0,33; 0,64, p<0,001	
MRT (0...2 aastat)		
T2 hüperintensiivse kolde mahu keskmine muutus (%)	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Uute või laienema hakanud T2 hüperintensiivsete kollete keskmine arv	11,0	1,9 (p<0,001)
T1 hüpointensiivsete kollete keskmine arv	4,6	1,1 (p<0,001)
Gd-kontrasteerivate kollete keskmine arv	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ Puude progressioonina defineeriti ägenemisaegset EDSS skoori vähemalt 1-punktilist suuremist algnäitajast EDSS≥1,0, mis püsis 24 nädalat, või vähemalt 1,5-punktilist tõusu EDSS =0 algnäitajast, mis püsis 24 nädalat.		

Kiiresti süveneva (kahe või enama ägenemise ja ühe või enama Gd+koldega) RRSM-i patsientide alarühmas oli aastane ägenemiste sagedus natalizumabi ravi rühmas (n = 148) 0,282 ja platseeborühmas (n = 61) (p < 0,001) 1,455. Puude progressiooni riskitiheduste suhe oli 0,36 (95% CI: 0,17; 0,76) p=0,008. Need tulemused on saadud *post hoc* (tagantjärgi) analüüsil ja neid tuleks interpreteerida ettevaatusega. Uuringueelse ägenemiste raskusastme kohta andmed puuduvad.

Natalizumabi vaatlusprogramm

Käimasoleva natalizumabi vaatlusprogrammi IV faasi mitmekeskuselise ühe ravirühmaga uuringu (n = 5770) tulemuste vaheanalüüs (2015. aasta mai seisuga) näitas, et beeta-interferoonilt (n = 3255) või glatirameeratsaadilt (n = 1384) natalizumabile üle viidud patsientidel vähenes püsivalt ja olulisel määral ägenemiste esinemissagedus aastas (p < 0,0001). Keskmised EDSS-skoorid jäid 5 aasta jooksul stabiilseteks. Kooskõlas efektiivsustulemustega, mida täheldati beeta-interferoonilt või glatirameeratsaadilt natalizumabile üle viidud patsientidel, täheldati ka fingolimoodilt (n = 147) sellele ravimile üle viidud patsientidel olulist vähenemist ägenemiste aastastes esinemissagedustes (*annualised relapse rate*, ARR), mis püsisid 2 aasta jooksul stabiilsed, ning keskmised EDSS-skoorid püsisid kuni 2. aastani ravieelse tasemega sarnased. Nende andmete tõlgendamisel tuleb võtta arvesse valimi piiratud suurust ja natalizumabiga ravi lühemat kestust selles patsientide alarühmas.

Lapsed

Natalizumabiga ravitud 621 SM-iga laste (mediaanne vanus 17 aastat, vahemik 7...18 aastat, 91% vanuses ≥ 14 aastat) andmete põhjal koostati turuletulekujärgne metaanalüüs. Selles analüüsis vähenes

patsientide piiratud alarühmal, kelle kohta olid kättesaadavad ravieelsed andmed (158 patsienti 621-st), ARR ravieelselt 1,466-lt (95% usaldusvahemik 1,337; 1,604) 0,110-ni (95% usaldusvahemik 0,094; 0,128).

Pikendatud annustamisintervall

USA JC-viiruse vastaste antikehade suhtes positiivsete intravenoosse manustamisega natalizumabi patsientidega läbi viidud eelnevalt määratletud retrospektiivses analüüsis võrreldi PML-i riski patsientidel, kes said ravi vastavalt viimase 18 kuu ekspositsiooni määratlusele kas heakskiidetud annustamisintervalliga või pikendatud annustamisintervalliga (*extended interval dosing*, EID, keskmine annustamisintervall ligikaudu 6 nädalat). Valdavale osale (85%) patsientidest, kellele annustati EID-d, oli heakskiidetud annust manustatud ≥ 1 aasta enne EID-le üleminekut. Analüüs näitas väiksemat PML-i riski EID ravi patsientidel (riskitiheduste suhe = 0,06, riskitiheduste suhte 95% usaldusvahemik = 0,01...0,22).

Efektiivsuse mudel on loodud patsientidel, kes lähevad pärast ≥ 1 -aastast selle ravimi intravenoosse manustamise heakskiidetud annustamist üle pikemale annustamisintervallile ja kellel ei esinenud üleminekule eelneval aastal retsidiivi. Praegune farmakokineetiline/farmakodünaamiline statistiline mudel ja simulatsioon viitavad võimalikule kõrgemale SM haiguse aktiivsuse riskile pikemale annustamisintervallile üle minevatel patsientidel, kelle annustamisintervall on ≥ 7 nädalat. Antud leidude kinnitamiseks ei ole lõpetatud ühtegi prospektiivset kliinilist uuringut.

Natalizumabi efektiivsus pikendatud annustamisintervalliga manustamisel ei ole tõestatud; seetõttu on pikendatud annustamisintervalliga manustamise kasu/riski suhe teadmata (vt „Intravenoosne manustamine iga 6 nädala järel“).

Intravenoosne manustamine iga 6 nädala järel

Efektiivsust ja ohutust hinnati prospektiivses, randomiseeritud, kontrollrühmaga, avatud, hindajale pimendatud rahvusvahelises III faasi sekkumisuuringus (NOVA, 101MS329), milles osalesid 2017. aasta McDonald'i kriteeriumite põhjal ägenemiste ja remissioonidega kulgev *sclerosis multiplex* iga uuringus osalejad, kellele manustati natalizumabi intravenoosselt iga kuue nädala järel. Uuringu eesmärk oli hinnata erinevusi efektiivsuses iga 6 nädala järel ja iga 4 nädala järel annustamise skeemide puhul.

Uuringusse randomiseeriti 499 uuringus osalejat vanuses 18...60 aastat, kelle EDSS-skoor oli skriinimisel $\leq 5,5$, kes said vähemalt 1 aasta jooksul i.v. ravi natalizumabiga iga 4 nädala järel ja kes olid kliiniliselt stabiilsed (retsidiivideta viimase 12 kuu jooksul, skriinimisel gadoliiniumiga (Gd) kontrasteerivate T1 kolleteta). Uuringus hinnati uuringus osalejaid, kes viidi pärast vähemalt üht aastat i.v. ravi natalizumabiga iga 4 nädala järel üle iga 6 nädala järel annustamisele võrreldes uuringus osalejatega, kes jätkasid i.v. ravi iga 4 nädala järel.

Iga 6 nädala järel ja iga 4 nädala järel annustamisega ravirühmade ravieelsed demograafilised andmed olid vanuse, soo, natalizumabi kasutamise kestuse, riigi, kehakaalu, JCV-vastaste antikehade staatuse ja enne esimest annust aastast esinenud retsidiivide arvu, natalizumabi kasutamise ajal esinenud retsidiivide arvu, varasemate haigust modifitseerivate ravikuuride arvu ja varasemate haigust modifitseerivate ravimite tüübi järgi moodustatud alarühmade põhjal sarnased.

Tabel 3. Uuring NOVA: põhitunnused ja tulemused		
Ülesehitus	Monoteraapia; IIIb faasi prospektiivne, randomiseeritud, kontrollrühmaga, avatud, hindajale pimendatud rahvusvaheline III faasi sekkumisuuring	
Uuringus osalejad	RRMS (McDonald'i kriteeriumid)	
Ravi manustamine (1. osa)	Natalizumab iga 4 nädala järel 300 mg i.v.	Natalizumab iga 6 nädala järel 300 mg i.v.
Randomiseeritud	248	251

Tabel 3. Uuring NOVA: põhitunnused ja tulemused		
TULEMUSED		
mITT ^a populatsioon 1. osas 72. nädalal	242	247
Uued/laienema hakanud T2 kolded ravieelselt kuni 72. nädalani		
Uuringus osalejad kollete arvuga = 0	189 (78,1%)	202 (81,8%)
= 1	7 (3,6%)	5 (2,0%)
= 2	1 (0,5%)	2 (0,8%)
= 3	0	0
= 4	0	0
≥ 5	0	2* (0,8%)
puuduvad	45 (18,6%)	36 (14,6%)
Uute/laienema hakanud T2 hüperintensiivsete kollete kohandatud keskmine (esmane tulemusnäitaja)*	0,05	0,20
95% usaldusvahemik ^{b,c}	(0,01; 0,22)	(0,07; 0,63)
	p = 0,0755	
Uute/laienema hakanud T2 kolletega uuringus osalejate osakaal	4,1%	4,3%
T1 hüpointensiivsete kolletega uuringus osalejate osakaal	0,8%	1,2%
Gd-ga kontrasteerivate kolletega uuringus osalejate osakaal	0,4%	0,4%
Retsidiivide kohandatud esinemissagedus aastas	0,00010	0,00013
Retsidiivideta uuringus osalejate osakaal**	97,6%	96,9%
24 nädala jooksul kinnitatud EDSS-i halvenemiseta uuringus osalejate osakaal	92%	90%
<p>^a mITT (muudetud ravikavatsuslik) populatsioon, millesse kuulusid kõik randomiseeritud osalejad, kes said vähemalt 1 annuse uuringuravi (tavapärase annustamisintervalliga natalizumab või pikendatud annustamisintervalliga natalizumab) ja kellel saadi vähemalt 1 ravieelsejärgne tulemus järgmistes kliinilise efektiivsuse hindamistes: efektiivsuse hindamine MRT abil, retsidiivid, EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI skaala.</p> <p>^b Hinnatud negatiivse binoomjaotusega regressioonimudeli abil, kasutades liigitusena ravi ning ühismuutujatena uuringueelset kehakaalu (≤ 80 vs > 80 kg), natalizumabiga varem saadud ravi kestust uuringueelselt (≤ 3 vs > 3 aastat) ja piirkonda (Põhja-Ameerika, Ühendkuningriik, Euroopa ja Iisrael ja Austraalia).</p> <p>^c Tähtsatud kolded on kaasatud analüüsi olenemata vahepealsetest sündmustest, ning efektiivsuse või ohutuse tõttu puuduvad väärtused (6 uuringus osalejat viidi üle annustamisele iga 4 nädala järel ning iga 6 nädala järel ja iga 4 nädala järel annustamise skeemidelt katkestas tulemas kliinilise efektiivsuse hindamistes: efektiivsuse hindamine MRT abil, retsidiivid, EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, CGI skaala).</p> <p>* Uute/laienema hakanud kollete arvu erinevus kahel ravirühmal tulenes iga 6 nädala järel annustamisega rühma kahel uuringus osalejal tekkinud suurest kollete arvust – ühel uuringus osalejal tekkisid kolded kolme kuu möödumisel ravi lõpetamisest ja teisel uuringus osalejal diagnoositi 72. nädalal asümptomaatiline PML.</p> <p>** Retsidiivid – kliinilisi retsidiive hinnati uute või korduvate neuroloogiliste sümptomite põhjal, millega ei kaasnenu palavikku ega infektsiooni ja mis olid minimaalselt 24-tunnise kestusega.</p>		

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast natalizumabi 300 mg annuse korduvat veenisisest manustamist SM patsientidele oli keskmine maksimaalne seerumi kontsentratsioon 110 ± 52 µg/ml. Annustamisperioodi keskmine tasakaalukontsentratsioon vahetult enne järgmise annuse manustamist jäi iga 4 nädala järel annustamisel vahemikku 23 µg/ml kuni 29 µg/ml. Keskmsed madalaimad kontsentratsioonid olid igal ajal iga 6 nädala järel annustamise skeemiga ligikaudu 60 kuni 70% madalamad kui iga 4 nädala järel annustamise skeemiga. Arvatav tasakaalukontsentratsiooni saabumise aeg oli ligikaudu 24 nädalat. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs hõlmas 12 uuringut ja 1781 uuringus osalejat, kes said ravimi annuseid vahemikus 1 kuni 6 mg/kg ja fikseeritud annuseid 150/300 mg.

Jaotumine

Tasakaaluseisundi jaotusruumala mediaan oli 5,96 l (4,59...6,38 l, 95% usaldusvahemik).

Eritumine

Populatsiooni hinnanguline lineaarse kliirensi mediaan oli 6,1 ml/h (5,75...6,33 ml/h, 95% usaldusvahemik) ja hinnanguline poolväärtusaja mediaan oli 28,2 päeva. Poolväärtusaja 95. protsentiili vahemik on 11,6 kuni 46,2 päeva.

1781 patsiendi populatsiooni analüüsis uuriti valitud muutujate, sh kehakaalu, vanuse, soo, natalizumabivastaste antikehade olemasolu ja ravimvormi mõju farmakokineetikale. Leiti, et natalizumabi jaotumist mõjutavad ainult kehakaal, natalizumabivastaste antikehade olemasolu ning uuringu 2. faasis kasutatud ravimvorm. Natalizumabi kliirens suurenes kehakaaluga võrreldes proportsionaalsest väiksemal määral, näiteks kehakaalu muutudes +/-43% võrra muutus kliirens vaid -33% kuni 30%. Püsivate natalizumabivastaste antikehade olemasolu suurendas natalizumabi kliirensit ligikaudu 2,45 korda, mis on vastavuses vähenenud natalizumabi kontsentratsiooniga seerumis patsientidel, kes on pidevalt antikehade suhtes positiivsed.

Eirühmad

Lapsed

Natalizumabi farmakokineetika SM-iga lastel ei ole tõestatud.

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole natalizumabi farmakokineetikat uuritud.

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkusega patsientidel ei ole natalizumabi farmakokineetikat uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Koosõlas natalizumabi farmakoloogilise toimega ilmnes enamikus *in vivo* uuringutest lümfotsüütide liikumise muutus vere valgeliblede hulga ning põrna kaalu suurenemisena. Need muutused olid taaspöörduvad ning toksikoloogilist toimet ei täheldatud.

Hirtega tehtud uuringutes ei suurendanud natalizumabi manustamine melanoomi metastaaside ja lümfoblastilise leukeemia kasvujarakkude kasvu.

Natalizumabil ei ilmnenud klastogeenset ega mutageenset toimet vaatlustes Ames'i või inimese kromosomaalsete aberratsioonide testides. Natalizumabil ei olnud *in vitro* testides toimet α 4-integriin-positiivse tuumori rakuliini proliferatsiooni või tsütotoksilisusesse.

Ühes uuringus täheldati emaste merisigade fertiilsuse langust annustes, mis ületasid vastavad inimeste annused; isasloomade fertiilsust natalizumab ei mõjutanud.

Natalizumabi toimeid paljunemisele hinnati viies uuringus, kolmel juhul merisigadel ja kahel juhul *cynomolgus* ahvidel. Need uuringud ei näidanud teratogeenseid ega kasvu mõjutavaid toimeid järglastele. Ühes merisigadega tehtud uuringus täheldati vähest poegade elulemuse langust. Ahvidel tehtud uuringus oli 30 mg/kg natalizumabi saanute seas abortide arv kaks korda suurem kui

kontrollrühmas. See tulenes esimese kohordi ravirühmas olnud suurest abortide sagedusest, mida teises kohordis ei täheldatud. Üheski teises uuringus ei täheldatud toimeid tiinuse katkemisele. Tiinete *Cynomolgus* ahvidega tehtud uuringus täheldati loodetel natalizumabiga seotud muutusi, sh kergekujuline aneemia, trombotsüütide arvu vähenemine, põrna massi suurenemine ning maksa ja tüümuse massi vähenemine. Nende muutuste põhjused olid ekstramedullaarse vereloome tõus põrnas, tüümuse atroofia ja maksa hematopoeesi vähenemine. Trombotsüütide arv oli vähenenud ka nende emade järeltulijatel, kellele manustati natalizumabi kuni sünnituseni; see toime taandus natalizumabi kliirensiga. Kõik täheldatud muutused ilmnesisid inimesele mõeldud annustest suuremate juures ja taaspöördusid natalizumabi väljutamisel organismist.

Osadel sünnituseni natalizumabi saanud *cynomolgus* ahvidel tuvastati rinnapiimas toimeaine väike sisaldus.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Histidiin
Histidiinmonovesinikkloriid
Polüsorbaat 80 (E 433)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Tuvastatud ei ole sobimatust polüpropüleenist süstalde, polüvinüülkloriidist, polüetüleenist ega polüpropüleenist kottidega, samuti polüvinüülkloriidist või polüüretaanist infusioonisüsteemidega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Lahjendatud lahus

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahus kohe pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ära kasutada. Kui lahjendatud lahust ei kasutata kohe, tuleb seda hoida temperatuuril 2 °C...8 °C ja manustada infusioonina 24 tunni jooksul pärast lahjendamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks 15 ml kontsentradi viaal (I tüüpi klaas), millel on kork (bromobutüülkummi) ja eemaldatava kaanega (alumiinium)kate.

Karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada kohalike nõuete kohaselt.

Kasutusjuhend

- Enne lahjendust ja manustamist kontrollige Tyruko viaali osakeste suhtes. Kui lahuses leidub osakesi ja/või kui vedelik viaalis ei ole värvusetu ning selge kuni kergelt opalestseeruv, ei tohi seda viaali kasutada.
- Kasutage intravenoosset (i.v.) lahust valmistades aseptilist tehnikat. Eemaldage viaalilt eemaldatav kaas. Sisestage süstlanõel viaali läbi kummikorgi keskosa ja võtke 15 ml infusioonilahuse kontsentrati.
- Lisage 15 ml infusioonilahuse kontsentrati 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusele. Pöörake lahusega viaali ülemine pool ettevaatlikult allapoole, et lahus täielikult seguneks. Ärge loksutage.
- Seda ravimit ei tohi segada teiste ravimite ega lahustitega.
- Kontrollige lahjendatud ravimit enne manustamist visuaalselt osakeste ja värvimuutuste suhtes. Ärge kasutage, kui lahuse värvus on muutunud või kui näete seal võõrosakesi.
- Lahjendatud ravim tuleb ära kasutada niipea kui võimalik, hiljemalt 24 tunni jooksul pärast lahjendust. Kui lahjendatud ravimit hoitakse temperatuuril 2 °C...8 °C (mitte lasta külmuda), tuleb lahusel enne infusiooni lasta soojeneda toatemperatuurile.
- Lahjendatud lahus tuleb manustada veenisisesel infusioonina ühe tunni jooksul kiirusega ligikaudu 2 ml/minutis.
- Kui infusioon on lõppenud, voolutage veeniteed naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
- Iga viaal on mõeldud ühekordseks kasutamiseks.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/23/1745/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. september 2023.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVADTOOTJAD

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Polpharma Biologics S.A.
Ul. Trzy Lipy 3
80-172 Gdańsk
Poola

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Lähtuvalt Tyruko'ga ravitavate patsientide suhtes praegu eri riikides kasutatavatest järelevalve viisidest peab müügiloa hoidja liikmesriikide pädevate ametiasutustega läbi arutama ja kokku leppima sobivad meetmed selle järelevalve edasiseks tugevdamiseks (nt registrid, turuletulekujärgse järelevalve uuringud). Müügiloa hoidja rakendab kokkulepitud järelevalvemeetmed liikmesriikide pädevate ametiasutustega kokkulepitud tähtjaks.

Koolitusprogrammi eesmärk on tervishoiutöötajate ja patsientide/hooldajate teavitamine PML-i tekke võimalusest ja riskifaktoritest. Lisaks selle diagnoosimisest, ravist ning võimalike tagajärgede tuvastamisest ja haldamisest.

Müügiloa hoidja peab tagama, et kõik liikmesriigid, kus Tyruko't turustatakse, kõik Tyruko't välja kirjutavad arstid ja ravimiga kokku puutuvad patsiendid/hooldajad oleksid varustatud järgmiste teabematerjalidega:

- Arsti teabematerjalid:
 - ravimi omaduste kokkuvõte;
 - arstidele suunatud teave ja ravijuhis.
- Patsiendi teabematerjalide komplekt:
 - pakendi infoleht;
 - patsiendi hoiatuskaart;
 - ravi alustamise ja jätkamise vorm;
 - ravi katkestamise vorm.

Need teabematerjalid peavad sisaldama järgnevat.

Arstidele suunatud teave ja ravijuhis

- Teave, et Tyruko kasutamisega võivad kaasneda atüüpilised/oportunistlikud infektsioonid, eelkõige PML, sh detailne kirjeldus andmete kohta (sh **epidemioloogia, etioloogia ja patoloogia**), mis seonduvad PML-i tekkega Tyruko'ga ravitud patsientidel.
- Teave Tyruko'ga seonduvate PML-i **riskifaktorite tuvastamise** kohta, sh PML-i riski hinnangute algoritmi, mis summeerib PML-i tekkeriski John Cunninghami viiruse (JCV) vastaste antikehade staatuse põhjal, enne immunosupressantide kasutamist ja ravi kestel (raviaasta järgi) ning stratifitseerib antud riski indeksina, kui see on kohaldatav.

Teavet annustamise intervalli pikendamise kohta PML-i riski leevendamiseks, sh meeldetuletus heakskiidetud annustamise graafiku kohta.

- **Jälgimise kriteeriumid** MRT ja anti-JCV antikehade määramiseks vastavalt PML-i riskile, sh soovitatavad testimissagedused, protokollid ja tulemuste tõlgendamised.
- Teave **PML-i diagnoosimise** kohta, sh põhimõtted, kliiniline hinnang (sh MRT-uuring ja laboratoorne testimine) ja PML-i eristamine SM-ist.
- **Tegevussoovitused** võimaliku PML-i korral, sh PLEX-ravi efektiivsuskaalutlused ja kaasneva IRIS-e (*immune reconstitution inflammatory syndrome*, immuunsuse taastumise põletikuline sündroom) ravi.

- Detailne PML-i **prognoos**, sh teave asümptomaatilise PML-i paranenud prognoosi kohta.
- Meeldetuletus, et vaatamata PML-i riskitegurite olemasolule või puudumisele tuleb kõigi patsientide suhtes jääda kõrgendatud kliinilisele valvsusele PML-i suhtes ravi ajal ja kuni 6 kuud **pärast ravi lõpetamist**.
- Meeldetuletus vajaduse kohta patsiendiga arutada Tyruko'ga ravi kasu/riskide suhet ja vajadust edastada patsiendile patsiendi teabekomplekt.

Patsiendi hoiatuskaart

- Meeldetuletus näidata kaarti kõikidele arstidele ja/või hooldajatele, kes on seotud patsiendi raviga, ja hoida hoiatuskaarti endaga kaasas kuni 6 kuud pärast Tyruko viimase annuse saamist.
- Meeldetuletus lugeda hoolikalt pakendi infolehte enne Tyruko'ga ravi alustamist ja mitte alustada ravi Tyruko'ga, kui patsiendil esineb tõsiseid immuunsüsteemi probleeme.
- Meeldetuletus mitte võtta teisi SM-i pikaajalisi ravimeid sel ajal, kui saadakse ravi Tyruko'ga.
- PML-i kirjeldus, võimalikud sümptomid ja PML-i ravi.
- Meeldetuletus, keda teavitada kõrvaltoimetest.
- Patsiendi ja raviarsti andmed ning Tyruko'ga ravi alustamise kuupäev.

Ravi alustamise ja jätkamise vormid

- Teave PML-i ja IRIS-e kohta, sealhulgas PML-i tekke riski kohta Tyruko'ga ravi ajal, stratifitseeritult olenevalt eelnevast ravist immunosupressantidega ja JCV infektsioonist.
- Kinnitus, et arst on arutanud patsiendiga PML-iga seotud riske ning IRIS-e tekkimise riski, kui ravi PML-i kahtluse korral katkestatakse ja kinnitus, et patsient saab aru PML-i tekkimisega kaasnevatest riskidest ning et talle on antud koopia sellest vormist ja patsiendi hoiatuskaart.
- Patsiendi andmed ja ravi määraja nimi.

Ravi jätkamise vorm peab sisaldama ravi alustamise vormil sisalduvaid andmeid ning lisaks märkust, et PML-i tekkimise risk suureneb ravi kestuse pikenedes ning et ravi kestusega kauem kui 24 kuud kaasneb täiendav risk.

Ravi katkestamise vorm

- Teavitage patsienti, et PML-ist on teatatud kuni 6 kuud pärast Tyruko'ga ravi lõpetamist ja seetõttu on vajalik hoiatuskaardi kaasaskandmine ka pärast ravi katkestamist.
- PML-i sümptomite meeldetuletus ja millal võib olla põhjendatud MRT uuring.
- Kõrvaltoimetest teatamine.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tyruko 300 mg infusioonilahuse kontsentraat
natalizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 15 ml kontsentraadiga viaal sisaldab 300 mg natalizumabi (20 mg/ml). Lahjendatud infusioonilahus sisaldab ligikaudu 2,6 mg/ml natalizumabi.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, histidiin, histidiinmonovesinikkloriid, polüsorbaat 80 (E 433) ja süstevesi. Vt lisateavet infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

infusioonilahuse kontsentraat
300 mg/15 ml

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist.
Pärast lahjendamist mitte loksutada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/23/1745/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Tyruko 300 mg steriilne kontsentraat
natalizumab

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosne pärast lahjendamist. Mitte loksutada.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

300 mg/15 ml

6. MUU

Lisateave, mis peab olema etiketi fikseeritud osal:
PC

Teave äratõmmataval etiketil:

Tyruko 300 mg
Natalizumab
15 ml
PC
EXP
Lot

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tyruko 300 mg infusioonilahuse kontsentraat natalizumab

▼ Selle ravimi suhtes rakendatakse lisajärelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt kogu infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

Koos selle infolehega antakse teile patsiendi hoiatuskaart. Sellel on toodud oluline ohutusteave, millest peate olema teadlik enne ja Tyruko'ga ravi ajal.

- Hoidke infoleht ja patsiendi hoiatuskaart alles, et neid vajadusel uuesti lugeda. Kandke infolehte ja hoiatuskaarti endaga kaasas ravi ajal ning kuus kuud pärast viimast selle ravimi annust, sest kõrvaltoimed võivad tekkida ka pärast ravi lõppu.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tyruko ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tyruko kasutamist
3. Kuidas Tyruko't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tyruko't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tyruko ja milleks seda kasutatakse

Tyruko't kasutatakse *sclerosis multiplex*'i (SM) raviks. See sisaldab toimeainet natalizumab. Seda toimeainet nimetatakse monoklonaalseks antikehaks.

SM põhjustab ajus põletikuprotsessi, mis kahjustab närvirakke. See põletik tekib, kui vere valgelibled satuvad peaajju ja seljaajju. See ravim takistab põletikku põhjustavate rakkude minekut ajju, mis vähendab SM-i põhjustatud närvikahjustusi.

Sclerosis multiplex'i sümptomid

SM-i sümptomid on patsienditi erinevad. Teil võib tekkida mõni neist haigusnähtudest, kuid ka mitte ükski.

Need võivad hõlmata järgmist: kõndimisprobleemid, tundlikkushäired näol, kätel ja jalgadel, nägemishäired, väsimus, tasakaaluhäired, pearinglus, põie- ja sooleprobleemid, mõtlemis- ja keskendumisraskused, depressioon, äge ja krooniline valu, seksuaalelu häired, jalgade kangus ja lihasespasmid.

Haigusnähtude teket nimetatakse ägenemiseks (teada ka kui haigushoog). Ägenemise korral võite märgata järsku sümptomite teket (tundidega) või kujunevad need välja aeglaselt mõne päevaga. Seejärel hakkavad sümptomid järk-järgult taanduma (nimetatakse remissiooniks).

Kuidas Tyruko võib aidata?

Uuringutes aeglustas see ravim SM-i puuet tekitavat toimet kaks korda ja vähendas SM-i ägenemisi ligikaudu kahe kolmandiku võrra. Kui te saate seda ravimit, ei pruugi te seisundi paranemist täheldada, kuid sellele vaatamata ravi toimib, sest teie haigus ei süvene.

2. Mida on vaja teada enne Tyruko kasutamist

Enne ravi alustamist selle ravimiga on oluline, et te arutaksite oma arstiga läbi ravist oodatava kasu ja sellega seotud ohud.

Tyruko't ei tohi teile manustada,

- kui olete natalizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- kui teil on diagnoositud **progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)**. PML on harva esinev infektsioon ajus;
- kui teil on tõsine **immuunsüsteemi häire**. See võib olla seoses haigustega (nagu HIV) või mõnede ravimitega, mida võtate hetkel või olete võtnud varem (vt allpool);
- kui võtate **immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid**, sealhulgas mõningaid SM-i raviks kasutatavaid ravimeid. Neid ravimeid ei tohi koos Tyruko'ga kasutada;
- kui teil on **vähktõbi** (v.a nahavähi tüüp, mida nimetatakse basaarakuliseks kartsinoomiks).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Konsulteerige oma arstiga, kas Tyruko on teile kõige sobilikum ravi. Tehke seda enne Tyruko'ga ravi alustamist ja üle kahe aasta möödumisel ravi algusest.

Võimalik ajuinfektsioon (PML)

Seda ravi saanud patsientidel on esinenud (vähem kui 1 juhul 100-st) harvaesinevat ajuinfektsiooni, mille nimi on PML – progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia. PML võib põhjustada raske puude teket või lõppeda surmaga.

- Enne ravi alustamist teeb arst **kõikidele patsientidele JC-viirusnakkuse vereanalüüsid**. JC-viirus on levinud viirus, mis tavaliselt ei tee teid haigeks. Samas on PML-i seotud JC-viiruse hulga suurenemisega ajus. Selle viiruse koguse suurenemise põhjused mõningatel patsientidel Tyruko'ga ravi ajal ei ole selged. Enne ravi ja ravi ajal kontrollib arst teie verd JC-viiruse vastaste antikehade suhtes. Need antikehad näitavad, kas te olete JC-viirusega nakatunud.
- Arst korraldab **magnetresonantstomograafia (MRT) uuringu**, mida ravi ajal korraldatakse PML-i välistamiseks.
- **PML-i sümptomid** võivad sarnaneda SM-i ägenemisele (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). PML võib tekkida kuni 6 kuud pärast Tyruko'ga ravi lõpetamist.
- **Võtke võimalikult kiiresti ühendust oma arstiga**, kui teie meelest on teie SM seisund halvenenud või märkate endal uusi haigusnähte Tyruko'ga ravi käigus või kuni 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.
- **Rääkige oma partneri ja hooldajatega** võimalikest tähelepanu vajavatest nähtudest (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Teil võivad tekkida haigusnähtud, mida endal on raske märgata, näiteks meeleolu- või käitumismuutused, mäluhäired, kõne- ja suhtlemisraskused. Nende sümptomite tekkimisel **võite vajada lisauuringuid**. Peaksite olema tähelepanelik sümptomite suhtes, mis võivad tekkida kuni 6 kuu jooksul pärast Tyruko'ga ravi lõpetamist.
- Hoidke arsti antud hoiatuskaart kindlasti alles. See sisaldab seda teavet. Näidake seda oma

partnerile või hooldajatele.

Kolm aspekti võivad tõsta teie PML-i riski Tyruko'ga ravi korral. Kui teil on kaks või rohkem nendest riskifaktoritest, tõuseb risk veelgi.

- **Kui teie veres on JC-viiruse antikehi.** Need viitavad viiruse olemasolule teie kehas. Teid testitakse enne Tyruko'ga ravi ja ravi ajal.
- **Tyruko ravi kestuse pikenedes** – eriti kui teid on ravitud kauem kui kaks aastat.
- **Kui olete varem saanud ravimit, mis kuulub immunosupressantide hulka.** Need ravimid vähendavad teie immuunsüsteemi aktiivsust.

JC viirus põhjustab ka **seisundit**, mida nimetatakse JC-viiruse GCN-iks (JC-viiruse graanulrakuline neuronopaatia), mis on esinenud Tyruko'ga ravitud patsientidel. JC-viiruse GCN-i sümptomid on sarnased PML-ile.

Väiksema PML-i riskiga patsientide puhul võib arst järgmistel juhtudel vereanalüüsi regulaarselt korrata kontrollimaks:

- et teie veres ei ole ikka JC-viiruse vastaseid antikehi;
- kui teid on ravitud kauem kui 2 aastat ning et JC-viiruse vastaste antikehade tase teie veres on madalam.

Kui keegi haigestub PML-i

PML on ravitav ja Tyruko'ga ravi peatatakse. Mõningatel juhtudel tekib Tyruko kehast eemaldumisel reaktsioon. Selle reaktsiooni (tuntud kui IRIS, immuunsuse taastumise põletikuline sündroom) tekkimise tagajärjel võib teie seisund, sealhulgas ajufunktsioon halveneda.

Olge valvas teiste infektsioonide suhtes

Mõned teised nakkused peale PML-i võivad olla tõsised. Neid võivad põhjustada viirused, bakterid, seened ja teised tekitajad.

Teatage oma arstile või meditsiiniõele kohe, kui te kahtlustate endal infektsiooni (vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Muutused vereliistakutes

Natalizumab võib vähendada hüübimise eest vastutavate vereliistakute arvu veres. Selle tulemusel võib tekkida seisund, mida nimetatakse trombotsütopeeniaks (vt lõik 4), kus teie veri ei pruugi verejooksu peatamiseks piisavalt kiiresti hüübida. See võib põhjustada verevalumeid ja muid tõsisemaid probleeme, nagu suur verejooks. Peaksite viivitamatult oma arstiga rääkima, kui teil esineb seletamatuid verevalumeid, punaseid või lillasid laike nahal (nn täppverevalumid), verejookse naha sisselõigetest, mis ei peatu ega vähene, pikaajalisi verejookse igemetest või ninast, verd uriinis või väljaheites või verevalumeid silmavalgetes.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Tyruko

Teatage oma arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

- Te **ei tohi** kasutada seda ravimit, kui teid ravitakse praegu muude **immuunsüsteemi** mõjutavate ravimitega, sh teatud teiste SM-i ravimitega.
- **Võib juhtuda**, et te ei saa seda ravimit kasutada, kui olete **varem** kasutanud teie immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

- **Seda ravimit ei tohi kasutada raseduse ajal** enne, kui olete seda arstiga arutanud. **Teavitage** oma arsti viivitamatult, kui rasestute, kahtlustate endal rasedust või planeerite rasestuda.
- **Ärge imetage last Tyruko kasutamise ajal.** Teie arst aitab otsustada, kas peaksite lõpetama rinnaga toitmise või lõpetama ravi.

Teie arst võtab kaalumisel arvesse ohtu lapsele ja kasu emale.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pearinglus on väga sage kõrvaltoime. Kui see teid mõjutab, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Tyruko sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 2,3 mmol (ehk 52 mg) naatriumi ühes viaalis. Pärast kasutamiseks lahjendamist sisaldab ravim 17,7 mmol (ehk 406 mg) naatriumi ühes annuses. Sellega tuleb arvestada, kui teile on soovitatud madala naatriumisaldusega dieeti.

3. Kuidas Tyruko't kasutada

Tyruko intravenooset lahust manustab teile SM-i ravis kogenud arst. Teie arst võib teid SM-i muult ravimilt otse Tyruko'le üle viia, kui teil puuduvad nähud, mis viitavad varasema ravi poolt põhjustatud probleemidele.

- Teie arst tellib teile **vereanalüüsi**, et uurida JC-viiruse vastaseid antikehasid ja muid võimalikke probleeme.
- Teie arst korraldab **MRT-uuringu**, mida ravi käigus korratakse.
- **Mõnedelt SM-i ravimitelt üleminekul** võib arst soovitada oodata teatav aeg, mille jooksul suurem osa eelmisest ravimist jõuab teie kehast väljuda.
- Soovitatav annus täiskasvanutele on 300 mg üks kord iga nelja nädala järel.
- Tyruko tuleb enne manustamist lahjendada. See manustatakse veeni (veenisisese tilkinfusioonina), tavaliselt kasutatakse käeveene. See võtab aega ligikaudu üks tund.
- Teave meditsiinipersonalile ravimi valmistamise ja manustamise kohta on toodud selle infolehe lõpus.

Kui te lõpetate Tyruko kasutamise

Oluline on manustada Tyruko't regulaarselt, eriti ravi esimese paari kuu vältel. Oluline on jätkata ravimi kasutamist senikaua, kuni teie ja teie arst usute, et saate sellest kasu. Suurema tõenäosusega tekkis allergiline reaktsioon patsientidel, kes taasalusid ravi, kui olid saanud ühe või kaks annust Tyruko't ning seejärel ravi katkestati kolmeks kuuks või rohkem.

Allergilised reaktsioonid

Mõnel patsiendil on tekkinud selle ravimi suhtes allergiline reaktsioon. Teie arst võib jälgida teid allergiliste reaktsioonide suhtes infusiooni ajal ja ühe tunni jooksul pärast infusiooni. Vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Kui teil jääb Tyruko annus saamata

Kui teil jääb plaaniline Tyruko annus saamata, leppige oma arstiga kokku aeg, et manustada see nii kiiresti kui võimalik. Seejärel peate jätkama Tyruko manustamist iga nelja nädala järel.

Kas Tyruko toimib alati?

Mõnel Tyruko't kasutaval patsiendil võib aja jooksul organismi loomulik kaitsemehhanism takistada ravimi korralikku toimimist (organismis tekivad ravimi vastu antikehad). Teie arst saab ravimi toimimise üle otsustada vereanalüüsi abil ja võib vajadusel ravi lõpetada.

Kui teil on lisaküsimusi Tyruko kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga. Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu on kirjeldatud selles infolehes või nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Öelge oma arstile või meditsiiniõele kohe, kui märkate midagi järgnevast.

Ajuinfektsiooni sümptomid

- muutused isiksuses ja käitumises, nagu segasus, deliirium või teadvusekaotus
- krambihood (tõmbused)
- peavalu
- iiveldus/oksendamine
- kaela kangus
- ülitundlikkus ereda valguse suhtes
- palavik
- lööve (kogu kehal)

Neid sümptomeid võib põhjustada aju- (*entsefaliit või PML*) või ajukelme (*meningiit*) infektsioon.

Teiste tõsiste infektsioonide sümptomid

- ebaselge põhjusega palavik
- raske kõhulahtisus
- hingeldus
- pikaajaline pearinglus
- peavalu
- kehakaalu langus
- loidus
- nägemise halvenemine
- silma(de) valu või punetus

Allergiaga seotud sümptomid

- sügelev lööve (nõgestõbi)
- näo, huulte või keele turse
- hingamisraskus
- valu või ebamugavustunne rindkeres
- vererõhu tõus või langus (arst või õde märkab seda teie vererõhku mõõtes)

Need esinevad tõenäoliselt infusiooni ajal või kohe pärast infusiooni.

Võimalikke maksakahjustuse sümptomeid

- naha või silmavalgete kollasus
- uriini ebataoline tumenemine
- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsis

Võtke kohe ühendust oma arsti või meditsiiniõega, kui kahtlustate eelpoolnimetatud kõrvaltoimeid või kui kahtlustate endal infektsiooni. **Näidake oma patsiendi** hoiatuskaarti ennast ravivale arstile või meditsiiniõele, mitte ainult oma neuroloogile.

Teised kõrvaltoimed

Väga sagedad (võivad tekkida enam kui 1 inimesel 10-st)

- kuseteede infektsioon
- kurguvalu ja nohu või ninakinnisus
- peavalu
- pearinglus
- halb enesetunne (iiveldus)
- liigesevalu
- väsimus
- pearinglus, halb enesetunne (*iiveldus*), sügelemine ja külmavärinad vahetult pärast infusiooni

Sagedased (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- aneemia (vere punaliblede hulga vähenemine, mis võib muuta teie naha kahvatuks ja põhjustada õhupuudust või jõuetust)
- allergia (*ülitundlikkus*)
- külmavärinad
- sügelev lööve (*nõgestõbi*)
- halb enesetunne (oksendamine)
- palavik
- hingamisraskused (*düspnoe*)
- näo ja keha punetus (*õhetus*)
- herpesinfektsioonid
- ebamugavustunne infusioonikohas. Esineda võivad verevalumid, punetus, valu, sügelemine või paistetus

Aeg-ajalt esinevad (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- raske allergia (*anafülaktiline reaktsioon*)
- progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)
- põletikuline reaktsioon pärast ravimi kasutamise lõpetamist
- näo paistetus
- vere valgeliblede arvu suurenemine (*eosinofiilia*)
- vereliistakute arvu vähenemine
- kergesti tekkivad verevalumid (*purpur*)

Harva esinevad (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- silma herpesinfektsioon
- raske aneemia (vere punaliblede hulga vähenemine, mis võib muuta teie naha kahvatuks ja põhjustada õhupuudust või jõuetust)
- raske nahaalune paistetus
- kõrged bilirubiini väärtused veres (*hüperbilirubineemia*), mis võib põhjustada näiteks silmade ja naha kollasust, palavikku ja väsimustunnet

Teadmata sagedusega (sagedust ei ole võimalik olemasolevate andmete põhjal hinnata)

- ebataavalised infektsioonid (nn *oportunistlikud infektsioonid*)
- maksakahjustus

Kui kahtlustate endal infektsiooni, **pöörduge arsti poole nii kiiresti kui võimalik**. Sama teave sisaldub patsiendi hoiatuskaardil, mille saate oma arstilt.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tyruko't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaal

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud lahus

Soovitav on kasutada lahus ära kohe pärast valmistamist. Kui lahjendatud lahust ei kasutata kohe, tuleb seda hoida temperatuuril 2 °C...8 °C ja manustada infusioonina 24 tunni jooksul pärast lahjendamist.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate vedelikus osakesi ja/või vedeliku värvus viaalis on muutunud.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tyruko sisaldab

Toimeaine on natalizumab. Üks 15 ml viaal sisaldab 300 mg natalizumabi (20 mg/ml). Lahjendatuna sisaldab infusioonilahuse 1 ml ligikaudu 2,6 mg/ml natalizumabi.

Teised koostisosad on:

Naatriumkloriid (vt lõik 2 „Tyruko sisaldab naatriumi“)

Histidiin

Histidiinmonovesinikkloriid

Polüsorbaat 80 (E 433)

Süstevesi

Kuidas Tyruko välja näeb ja pakendi sisu

Tyruko on värvitu, läbipaistev kuni kergelt veiklev lahus (steriilne kontsentraat).

Igas karbis on üks klaasist viaal.

Müügiloa hoidja ja tootja

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

1. Enne lahjendust ja manustamist kontrollige Tyruko viaali osakeste suhtes. Kui lahuses leidub osakesi ja/või kui vedelik viaalis ei ole värvusetu ning selge kuni kergelt opalestseeruv, ei tohi seda viaali kasutada.
2. Kasutage ravimit valmistades aseptilist tehnikat. Eemaldage viaalilt eemaldatav kate. Sisestage süstlanõel viaali läbi kummikorgi keskosa ja võtke 15 ml infusioonilahuse kontsentraati.
3. Lisage 15 ml infusioonilahuse kontsentraati 100 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusele. Pöörake lahusega viaali ülemine pool ettevaatlikult allapoole, et lahus täielikult seguneks. Ärge loksutage.
4. Tyruko't ei tohi segada teiste ravimite ega lahustitega.
5. Kontrollige lahjendatud ravimit enne manustamist visuaalselt osakeste ja värvimuutuste suhtes. Ärge kasutage, kui lahuse värvus on muutunud või kui näete seal võõrosakesi.
6. Lahjendatud ravim tuleb ära kasutada niipea kui võimalik, hiljemalt 24 tunni jooksul pärast lahjendust. Kui lahjendatud ravimit hoitakse temperatuuril 2 °C...8 °C (mitte lasta külmuda), tuleb lahusel enne infusiooni lasta soojeneda ruumitemperatuurile.
7. Lahjendatud lahus tuleb manustada veenisisesel infusioonina ühe tunni jooksul kiirusega ligikaudu 2 ml minutis.
8. Kui infusioon on lõppenud, voolutage veeniteed naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
9. Iga viaal on mõeldud ühekordseks kasutamiseks.
10. Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi (Tyruko) ja partii number selgelt dokumenteerida.
11. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.