

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tyruko 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 millilitrassa natalitsumabia.

Natalitsumabi on kiinankääpiöhamsterin munasarjan (CHO) solulinjassa yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu rekombinantti humanisoitu anti- α 4-integriinivasta-aine.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektioampulli sisältää 2,3 mmol (eli 52 mg) natriumia (lisätietoja, ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti)

Väritön, kirkas tai hieman opalisoiva liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tyruko-valmistetta käytetään yksinään taudinkulkua muuntavana lääkityksenä aikuisten erittäin aktiivisen relapsoivan-remittoivan multippeliskleroosin (RRMS) 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 multippeliskleroosi (RRMS), 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

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

Tätä lääkevalmistetta saaville potilaille tulee antaa potilaan seurantakortti, ja heille on kerrottava lääkevalmisteen riskeistä (ks. myös pakkausselostetta). Kahden vuoden hoidon jälkeen potilaille on kerrottava uudelleen hoidon riskeistä, erityisesti progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) suurentuneesta riskistä, ja heille ja heidän hoitajilleen on kerrottava, mitkä ovat progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian 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 hoidon aloittamista, että potilaan immuunivaste ei ole heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Annostus

Tyruko 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 lääkevalmisteen antoa ja John Cunninghamin viruksen (JC-viruksen) vasta-aineista (ks. kohta 4.4).

Uusintahoito

Uusintahoidon tehoa ei ole vahvistettu (turvallisuus, ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Tätä lääkevalmistettä 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

Natalitsumabin turvallisuutta ja tehoa lasten ja enintään 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Tämä lääkevalmiste annetaan laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

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

Potilaiden seuranta infuusion aikana on jatkettava 12 ensimmäisen laskimoannoksen jälkeen. Annoksen jälkeistä seuranta-aikaa voidaan lyhentää tai se voidaan jättää kokonaan pois lääkärin harkinnan mukaan, jos potilailla ei ole esiintynyt mitään infuusion aiheuttamia reaktioita.

Potilaita, jotka aloittavat natalitsumabihoidon ≥ 6 kuukauden hoitotauon jälkeen, on seurattava infuusion aikana sekä 1 tunnin ajan infuusion päättymisestä 12 ensimmäisen laskimonsisäisen infuusion yhteydessä hoidon uudelleenaloittamisen jälkeen yliherkkyysoireiden merkkien ja oireiden varalta.

Tyruko 300 mg infuusiokonsentraattia, liuosta varten, ei saa antaa bolusinjektiona.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle 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

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Natalitsumabin käyttöön liittyy suurentunut PML:n, JC-viruksen aiheuttaman opportunistisen infektioiden, riski. Tila saattaa olla hengenvaarallinen tai johtaa vaikeaan invaliditeettiin. Suurentuneen PML:n riskin vuoksi erikoislääkärin on jokaisen potilaan kanssa harkittava erikseen 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 jyväsolluneuronopatiaa (GCN), jota on raportoitu natalitsumabia saaneilla potilailla. JC-viruksen aiheuttaman jyväsolluneuronopatian 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 lääkevalmisteeseen liittyvästä PML-riskistä.
- immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttö ennen lääkevalmisteiden antoa.

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 hoitoa natalitsumabilla yli 2 vuotta **ja** jotka ovat saaneet aiemmin immunosuppressiivista hoitoa), on merkittävästi suurentunut PML:n riski.

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

Potilailla, joilla on JC-virusvasta-aineita, natalitsumabin pidennettyyn antoväliin (antoväli keskimäärin noin 6 viikkoa) oletetaan liittyvän pienempi PML:n riski hyväksytyyn antoväliin verrattuna. Pidennetyyn antoväliin käyttäminen edellyttää varovaisuutta, koska pidennetyyn antovälin tehoa ei ole varmistettu, eikä siihen liittyvää hyöty-riskisuhdetta toistaiseksi tunneta (ks. kohta 5.1, *Anto laskimoon 6 viikon välein*). Lisätietoja, ks. Tiedote ja hoito-ohje lääkäreille.

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

JC-virusvasta-ainetestit

JC-virusvasta-ainetestit antaa lisätietoa tämän lääkehoidon riskin arviointiin. JC-virusvasta-ainetestausta seerumista suositellaan ennen 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, määritys suositellaan tekemään 6 kuukauden välein. Jos potilaan JC-virusvasta-aineindeksi on pieni eikä potilas ole saanut aiemmin immunosuppressiivista hoitoa, määritys suositellaan tekemään 6 kuukauden välein sen jälkeen kun potilas on saanut lääkevalmistetta 2 vuotta.

JC-virusvasta-ainemääritystä (ELISA) ei pidä käyttää PML:n toteamiseen.

Plasmafereesin/plasmanvaihdon (PLEX) tai laskimonsisäisten immunoglobuliinien (IVIg) käyttö voi vaikuttaa seerumin JC-virusvasta-ainemäärityksen tulkintaan. Potilaille ei pidä tehdä JC-virusvasta-ainemääritystä 2 viikon sisällä plasmafereesistä/plasmanvaihdosta, jolloin vasta-aineet ovat poistuneet seerumista, eikä 6 kuukauden sisällä laskimonsisäisestä immunoglobuliinihoidosta (6 kuukautta = 5 x immunoglobuliinien puoliintumisaika).

JC-virusvasta-ainetestaus seerumista on tehtävä CE-merkityllä *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitettulla lääkinällisellä laitteella, jolla on tällainen käyttötarkoitus. Jos CE-merkittyä *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitettua lääkinällistä laitetta ei ole saatavilla, JC-virusvasta-ainetestaus seerumista on tehtävä vaihtoehtoisella validoidulla testillä.

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 tämän lääkevalmisteen käytön 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 hoitoa tällä lääkevalmisteella yli 2 vuotta **ja** jotka ovat saaneet aiemmin immunosuppressiivista hoitoa)
- tai
- potilaat, joilla on suuri JC-virusvasta-aineindeksi ja jotka ovat saaneet hoitoa tällä lääkevalmisteella yli 2 vuotta ja jotka eivät ole saaneet aiemmin immunosuppressiivista hoitoa.

Nykyisen näytön mukaan PML:n riski on pieni pienillä indeksiarvoilla ja se suurenee merkittävästi suurilla indeksiarvoilla, jos potilas on saanut hoitoa natalitsumabilla yli 2 vuotta. Indeksien kynnyksarvot pienelle tai suurelle PML:n riskille riippuvat käytetystä JC-virusvasta-ainetestistä (ks. lisätietoja Tiedote ja hoito-ohje lääkäreille).

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

PML on otettava huomioon erotusdiagnostiikassa, jos Tyruko-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.

Lisätietoja PML:n riskin hallinnasta natalitsumabihoiton 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.

Lääkäriin 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. 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).

Lääkäriin 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 natalitsumabin käytön lopettamisen jälkeen, vaikka hoidon lopettamisen yhteydessä ei ollut PML:ään viittaavia oireita. Potilaiden ja lääkäreiden on jatkettava saman seuranta-protokollan noudattamista ja tarkkaavaisuutta PML:ään viittaavien mahdollisten oireiden varalta noin 6 kuukautta Tyruko-hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos potilaalle kehittyy PML, natalitsumabihoito on lopetettava pysyvästi.

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

Natalitsumabihoitoa sen hyväksymisen jälkeen saaneiden potilaiden retrospektiivisessä analyysissä ei havaittu eroa PLEX-hoitoa saaneiden ja sitä saamattomien potilaiden elossaolossa kaksi vuotta PML-diagnoosin jälkeen. Muut PML:n hoitoa koskevat tiedot, ks. Tiedote ja hoito-ohje lääkäreille -tietopaketti.

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

Lähes kaikille natalitsumabia saaneille PML:ää sairastaville potilaille kehittyy elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä (IRIS), kun hoito on keskeytetty tai lääke on poistettu elimistöstä. 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 ja reaktioon liittyvä tulehdus on hoidettava asianmukaisesti potilaan toipussa PML:stä (ks. lisätietoja Tiedote ja hoito-ohje lääkäreille -tietopaketista).

Infektiot, muut opportunistiset infektiot mukaan lukien

Natalitsumabin käytön 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 natalitsumabia monoterapiana (ks. kohta 4.8).

Tämä hoito 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 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 natalitsumabia 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 saaneilla potilailla tämän lääkevalmisteen käytön lopettamista on harkittava.

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

Jos tätä lääkevalmistetta saavalle potilaalle kehittyy opportunistinen infektio, hoito on lopetettava pysyvästi.

Ohjeistus

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

Lääkärin on keskusteltava natalitsumabihoiton hyödyistä ja riskeistä potilaan kanssa ja annettava hänelle potilaan seurantakortti. Mikäli potilaalle kehittyy jokin infektio, häntä tulee neuvoa kertomaan tämän lääkevalmisteen käytöstä lääkärilleen.

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

Yliherkkyys

Natalitsumabin käyttöön on liittynyt yliherkkyysreaktioita, myös vakavia systeemisiä reaktioita (ks. kohta 4.8). Nämä reaktiot ilmenivät yleensä infuusion aikana tai enintään 1 tunnin kuluttua infuusion päättymisestä. Yliherkkyysreaktioiden riski oli suurimmillaan ensimmäisten infuusioiden yhteydessä ja potilailla, jotka saivat uudelleen hoitoa lyhyen hoitojakson (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).

Yliherkkyyksireaktioiden hoitovalmiuden tulee olla saatavilla.

Tämän lääkevalmisteen käyttö on keskeytettävä ja asianmukainen hoito aloitettava yliherkkyyksireaktion ensimmäisten merkkien tai oireiden ilmetessä.

Jos potilaalle kehittyy yliherkkyyksireaktio, natalitsumabihoito on lopetettava pysyvästi.

Samanaikaiset immunosuppressiiviset hoidot

Natalitsumabin turvallisuutta ja tehoa muiden immunosuppressiivisten ja antineoplastisten hoitojen yhteydessä ei ole täysin osoitettu. Näiden lääkeaineiden ja tämän lääkevalmisteen 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, joissa natalitsumabi annettiin infuusiona laskimoon, samanaikaiseen relapsien hoitoon (lyhytkestoinen kortikosteroidihoito) ei liittynyt infektioiden esiintyvyyden lisääntymistä. Lyhytkestoista kortikosteroidihoitoa voidaan antaa samanaikaisesti tämän lääkevalmisteen kanssa.

Aiempi hoito immunosuppressiivisilla tai immunomoduloivilla lääkkeillä

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

Varovaisuutta tulee noudattaa aiempaa immunosuppressanttihoitoa saaneilla potilailla, jotta heidän immuunipuolustuksensa ehtii toipua riittävästi. Lääkärin tulee arvioida potilas tapauskohtaisesti ennen hoidon aloittamista selvittääkseen, onko potilaalla viitteitä immuunipuolustuksen heikkenemisestä (ks. kohta 4.3).

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

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

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

Fingolimodihoidon lopettamisen jälkeen lymfosyyttimäärä palautuu vähitellen normaaliksi 1–2 kuukauden kuluessa. Lääkkeettömän jakson tulee olla riittävän pitkä, jotta lymfosyyttimäärä palautuu ennen 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. Samanaikaisten immuunivaikutusten mahdollisuuden vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun potilaan lääkitys vaihdetaan teriflunomidista tähän lääkevalmisteseen.

Alemtutsumabilla on voimakas ja pitkäkestoinen immunosuppressiivinen vaikutus. Koska tämän vaikutuksen todellista kestoja ei tiedetä, tämän lääkevalmisteen aloittamista alemtutsumabihoidon 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 natalitsumabin tehoa huomattavasti ja lisäävät yliherkkyysoireiden esiintyvyyttä (ks. kohta 4.8).

Potilailla, jotka ovat saaneet lyhyen hoitajakson natalitsumabia 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, natalitsumabihoidoa ei saa jatkaa (ks. kohta 5.1).

Maksahaitat

Myyntiluvan saamisen jälkeisessä spontaaniraportoinnissa on ilmoitettu vakavina haittavaikutuksina maksavaurioita (ks. kohta 4.8). Tällaisia maksavaurioita voi ilmaantua milloin tahansa hoidon aikana, jopa ensimmäisen annoksen jälkeen. Joissakin tapauksissa reaktio ilmaantui uudelleen, kun hoito aloitettiin uudelleen. Joillakin potilailla, joilla oli esiintynyt aiemmin poikkeavuuksia maksakokeissa, poikkeavuudet pahenivat 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 tämän lääkevalmisteen käyttö on lopetettava.

Trombosytopenia

Trombosytopeniaa, myös immunologista trombosytopeniaa (ITP), on ilmoitettu natalitsumabin käytön yhteydessä. Trombosytopenian diagnoosin ja hoidon viivästyminen voi johtaa vakaviin ja hengenvaarallisiin seurauksiin. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan välittömästi lääkärille, jos he havaitsevat epätavallista tai pitkäkestoista verenvuotoa, petekioita tai itsestään ilmaantuvia mustelmia. Jos trombosytopenia todetaan, natalitsumabihoidon lopettamista on harkittava.

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 tämänpituiseen 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 natalitsumabihoidon lopettamisen jälkeen saattaa johtaa additiiviseen immunosuppressiiviseen vaikutukseen. Huolellinen tapauskohtainen harkinta on tarpeen, ja hoitovapajakso (*wash-out period*) natalitsumabin käytössä voi olla aiheellinen. Relapsien hoitoon käytettäviin lyhytkestoisiin steroidikuureihin ei kliinisissä tutkimuksissa liittynyt infektioiden esiintyvyyden lisääntymistä.

Natriumpitoisuus

Ennen laimentamista tämä lääkevalmiste sisältää 52 mg natriumia per injektioampulli, mikä vastaa 2,6 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Natalitsumabin 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 merkittävää eroa ja neoantigeeni (*keyhole limpet haemocyanin*, KLH) aiheutti vain vähän hitaamman ja heikomman humoraalisen immuunivasteen, kun natalitsumabia 6 kuukauden ajan saaneita potilaita verrattiin hoitamattomaan verrokkiryhmään. Eläviä rokotteita ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Jos raskaus alkaa tämän lääkevalmisteen käytön aikana, hoidon lopettamista tulee harkita. Tämän lääkevalmisteen raskaudenaikaisen käytön hyöty-riskiarviossa pitää ottaa huomioon potilaan kliininen tila sekä taudin uudelleenaktivoitumisen mahdollisuus hoidon lopettamisen jälkeen.

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 natalitsumabialtistus vaikuttaisi raskauden lopputulokseen.

Jo päättyneessä prospektiivisessä natalitsumabiraskausrekisteritutkimuksessa 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 tietyyppisistä synnynnäisistä poikkeavuuksista natalitsumabin käytön yhteydessä ei ole näyttöä.

Natalitsumabihoidosta raskaana olevilla naisilla ei ole tehty asianmukaisia ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Natalitsumabille raskauden aikana altistuneille naisille syntyneillä lapsilla on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen trombosytopeniaa ja anemiasia. Verihiutaleiden määrän ja hemoglobiinipitoisuuden seuranta on suositeltavaa natalitsumabille raskauden aikana altistuneille naisille syntyneillä vastasyntyneillä.

Tätä lääkevalmistettä tulee käyttää raskauden aikana vain, jos sitä selvästi tarvitaan. Jos nainen tulee raskaaksi natalitsumabihoidon aikana, on harkittava natalitsumabihoidon lopettamista.

Imetys

Natalitsumabi erittyy ihmisen rintamaitoon. Natalitsumabin vaikutusta vastasyntyneeseen/imeväiseen ei tunneta. Rintaruokinta on lopetettava natalitsumabihoidon 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 koneidenkäyttökykyyn

Tyruko-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Natalitsumabin antamisen jälkeen voi esiintyä huimausta (ks. kohta 4.8).

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 %).

Kliinisissä tutkimuksissa 6 786 potilaalla, jotka saivat natalitsumabihoitoa (infuusiona laskimoon ja injektiona ihon alle), yleisimpiä natalitsumabin antoon liittyviä haittavaikutuksia olivat päänsärky (32 %), nenän ja nielun tulehdus (27 %), väsymys (23 %), virtsatieinfektio (16 %), pahoinvointi (15 %), nivelkipu (14 %) ja huimaus (11 %).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa 1 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa, markkinoille tulon jälkeisissä turvallisuustutkimuksissa ja spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on ilmoitettu elinjärjestelmäluokissa seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutusten esiintyvyys				
	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
<i>Infektiot</i>	Nenän ja nielun tulehdus Virtsatieinfektio	Herpesinfektio	Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia	Silmän herpes	Herpesviruksen aiheuttama meningoencefaliitti JC-viruksen aiheuttama jyväissoluneuropatia Herpesviruksen aiheuttama kuolioituva retinopatia
<i>Immuunijärjestelmä</i>		Yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä		
<i>Veri ja imukudos</i>		Anemia	Trombosytopenia Immunologinen trombosytopenia (ITP) Eosinofilia	Hemolyyttinen anemia Tumalliset punasolut	
<i>Maksa ja sappi</i>				Hyperbilirubinemia	Maksavaurio

MedDRA- elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutusten esiintyvyys				
	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
<i>Tutkimukset</i>		Suurentuneet maksantaentsyymi- arvot Lääkevasta- aineiden muodostuminen			
<i>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</i>	Infuusioon liittyvä reaktio				
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Hengenahdistus			
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Pahoinvointi	Oksentelu			
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Väsymys	Kuume Vilunväreet Infuusio kohdan reaktio Pistoskohdan reaktio	Kasvojen turvotus		
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		Kutina Ihottuma Nokkosihottuma		Angioedeema	
<i>Verisuonisto</i>		Punastuminen			
<i>Hermosto</i>	Huimaus Päänsärky				
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Nivelkipu				

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvät reaktiot (IRR)

Kaksi vuotta kestäneissä MS-potilailla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa infuusioon 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 natalitsumabia 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

On mahdollista, että natalitsumabihoiton aikana kehittyvät natalitsumabivasta-aineita. Pysyvien vasta-aineiden kehittymiseen liittyy natalitsumabin tehokkuuden 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 yliherkkyyksireaktioiden tai infuusioon liittyvien reaktioiden esiintyvyyttä, joten hoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee pysyviä vasta-aineita.

Infektiot, mukaan lukien progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia 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 natalitsumabia saaneilla MS-potilailla. Natalitsumabihoito oli kestänyt muutamasta kuukaudesta useaan vuoteen ennen infektion alkamista (ks. kohta 4.4).

Markkinoille tulon jälkeen natalitsumabia 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 leukoenkefalopatiaa on ilmoitettu esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa, valmisteen markkinoilletulon jälkeen tehdyissä havainnoivissa tutkimuksissa ja passiivisessa seurannassa. Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia johtaa yleensä toimintakyvyn vaikeaan heikkenemiseen tai kuolemaan (ks. kohta 4.4). JC-viruksen aiheuttamaa jyväissoluneuronopatiaa on havaittu natalitsumabin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. JC-viruksen aiheuttaman jyväissoluneuronopatian oireet ovat samankaltaisia PML:n oireiden kanssa.

Maksatapaukumat

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

Anemia ja hemolyttinen anemia

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen natalitsumabia 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 natalitsumabihoito 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 solutyyppeiden osalta, mutta laskimoon annettaessa keskimääräiset soluarvot pysyivät normaaliarvojen sisäpuolella. Natalitsumabin laskimoon annettavan valmistemuodon käytön aikana havaittiin lievää hemoglobiiniarvon laskua (keskimääräinen lasku 0,6 g/dl), hematokriitin laskua (keskimääräinen lasku 2 %) ja punasoluvarvon laskua (keskimääräinen lasku $0,1 \times 10^6/l$). Kaikki veriarvot palautuivat hoitoa edeltäneelle tasolle yleensä 16 viikon kuluessa viimeisestä natalitsumabiannoksesta, eikä muutoksiin liittynyt kliinisiä oireita. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu myös eosinofiliaa (eosinofiilimäärä $> 1\,500/mm^3$) ilman kliinisiä oireita. Kun hoito tällaisissa tapauksissa keskeytettiin, suurentunut eosinofiilimäärä laski.

Trombosytopenia

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu trombosytopeniaa ja immunologista trombosytopeniaa (ITP) (esiintymistiheys melko harvinainen).

Pediatriset potilaat

Vakavia haittatapahtumia arvioitiin meta-analyysin avulla 621 pediatria MS-potilasta käsittävissä 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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yli 300 mg:n annosten turvallisuutta ei ole arvioitu riittävästi. Suurinta turvallisesti annettavaa natalitsumabiannosta ei ole määritetty.

Natalitsumabin yliannostukseen ei tunneta vastaläkettä. Hoito koostuu lääkevalmisteen annon lopettamisesta ja tarvittaessa annettavasta tukihoidosta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA23.

Tyruko on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

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 fibronektiinidomeenin, yhdistävän segmentin 1 (CS-1) kanssa. Natalitsumabi estää $\alpha 4\beta 7$ -integriinin interaktion limakalvon addressiinisolun adheesiomolekyylin 1:n (MadCAM-1) kanssa.

Näiden molekyyli-interaktioiden häirintä estää mononukleaaristen leukosyyttien siirtymisen endoteelin läpi tulehtuneeseen parenkyymikudokseen. Natalitsumabi saattaa vaikuttaa myös hillitsemällä sairaan kudoksen tulehdusreaktioita estämällä $\alpha 4$:ää ilmentävien leukosyyttien ja niiden ligandien interaktioita soluväliaineessa ja parenkyymisoluisissa. Natalitsumabi saattaa hillitä sairaan kudoksen tulehdusaktiivisuutta ja estää immuunisolujen pääsyä tulehtuneisiin kudoksiin.

MS-taudissa leesioden uskotaan syntyvän, kun aktivoituneet T-lymfosyytit läpäisevät veri-aivoesteen. Leukosyyttien siirtyminen veri-aivoesteen läpi edellyttää interaktiota tulehdussolujen adheesiomolekyylien 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 aivoparenkyymissä. 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 aivoparenkyymiin 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 molekyyli-tason interaktioiden salpaus sen kohteissa vähentää aivojen tulehdusaktiivisuutta MS-taudissa ja estää immuunisolujen pääsyä tulehtuneeseen kudokseen vähentäen siten MS-leesioiden muodostumista tai laajenemista.

Kliininen teho

Kliininen AFFIRM-tutkimus

Valmisteen tehoa monoterapiana on selvitetty yhdessä 2 vuotta kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa aaltomaisesti etenevää (relapsoivaa-remittoivaa) MS-tautia (RRMS) 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 natalitsumabia (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 leesioden ja T2-hyperintensiivisten leesioden magneettikuvaus.

Taulukossa 2 esitetään tutkimuksen tiedot ja tulokset.

Taulukko 2. 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	
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)

Taulukko 2. AFFIRM-tutkimus: tärkeimmät piirteet ja tulokset		
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)
TULOKSET		
Vuotuinen relapsimäärä		
1 vuoden kuluttua (ensisijainen lopputapahtuma)	0,805	0,261
2 vuoden kuluttua	0,733	0,235
1 vuosi	Esiintyvyyssuhde 0,33, CI _{95%} 0,26–0,41	
2 vuotta	Esiintyvyyssuhde 0,32, CI _{95%} 0,26–0,40	
Relapsoimattomat		
1 vuoden kuluttua	53 %	76 %
2 vuoden kuluttua	41 %	67 %
Toimintakyky		
Taudin eteneminen, osuus potilaista ¹ (vahvistus 12 viikon kuluttua; ensisijainen tulos)	29 %	17 %
	Riskitehyksien suhde 0,58, CI _{95%} 0,43–0,73, p < 0,001	
Taudin eteneminen, osuus potilaista ¹ (vahvistus 24 viikon kuluttua)	23 %	11 %
	Riskitehyksien suhde 0,46, CI _{95%} 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 äskettäin 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)
¹ Haitta-asteen eteneminen määriteltiin seuraavasti: vähintään 1,0 pisteen nousu EDSS-pisteissä verrattuna lähtötilanteen EDSS-pisteisiin ≥ 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 natalitsumabihoitoa saaneilla potilailla 0,282 (n = 148) ja lumehoitoa saaneilla potilailla 1,455 (n = 61) (p < 0,001). Toimintakyvyn heikkenemisen riskitehyksien (*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.

Natalitsumabiseurantaohjelma

Käynnissä olevan natalitsumabiseurantaohjelman (faasin 4 yksihaarainen monikeskustutkimus [n = 5 770]) tulosten välianalyysi (toukokuussa 2015) osoitti, että potilailla, jotka siirtyivät beetainterferonista (n = 3 255) tai glatirameeriasetaatista (n = 1 384) natalitsumabiin, vuotuinen relapsimäärä väheni pitkäkestoisesti ja merkittävästi (p < 0,0001). Keskimääräiset EDSS-pisteet säilyivät vakaina 5 vuoden ajan. Fingolimodista tähän natalitsumabiinsiirryneiden potilaiden (n = 147) tehoa koskevat tulokset olivat yhdenmukaisia beetainterferonista tai glatirameeriasetaatista natalitsumabiin siirryneiden 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 natalitsumabilille tässä alaryhmässä tulee huomioida näitä tuloksia tulkittaessa.

Pediatriset potilaat

Natalitsumabihoitoa valmisteen markkinoille tulon jälkeen saaneilta 621 pediatrisilta 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).

Pidennetty antoväli

JC-virusvasta-ainepositiivisilla natalitsumabia laskimoon saavilla potilailla Yhdysvalloissa tehdyssä etukäteen määritellyssä, retrospektiivisessä analyysissä PML:n riskiä verrattiin hyväksytyä antoväliä noudattavien ja altistuksen viimeisten 18 kuukauden aikana pidennetyksi todetulla antovälillä (pidennetty antoväli keskimäärin noin 6 viikkoa) hoidettujen potilaiden välillä. Suurin osa (85 %) pidennettyä antoväliä noudattaneista potilaista oli noudattanut hyväksytyä annostusta ≥ 1 vuoden ajan ennen pidennettyyn antoväliin siirtymistä. Analyysi osoitti, että PML:n riski oli pienempi potilailla, joiden hoidossa noudatettiin pidennettyä antoväliä (riskiteheksien suhde [*hazard ratio*] = 0,06; 95 %:n luottamusväli = 0,01–0,22).

Tehoa on mallinnettu potilailla, jotka siirtyivät pidempään antoväliin saatuaan tätä lääkevalmistetta laskimoon ensin vähintään 1 vuoden ajan hyväksytyllä antovälillä ja joilla ei esiintynyt relapseja antovälin muuttamista edeltävän vuoden aikana. Tämänhetkiset farmakokineettiset/farmakodynaamiset tilastolliset mallinnukset ja simulaatiot osoittavat, että pidempään antoväliin siirtyvillä potilailla MS-taudin aktivoitumisen riski saattaa olla suurempi, jos antoväli on vähintään 7 viikkoa. Näiden havaintojen varmistamiseksi ei ole tehty prospektiivisiä kliinisiä tutkimuksia.

Natalitsumabin tehoa pidennetyllä antovälillä annettuna ei ole varmistettu, eikä pidennetyn antovälin hyöty-riskisuhdetta siksi tunneta (ks. *Anto laskimoon 6 viikon välein*).

Anto laskimoon 6 viikon välein

Tehoa ja turvallisuutta arvioitiin prospektiivisessä, satunnaistetussa, interventionaalisessa, kontrolloidussa, avoimessa, arvioijasokkoutetussa, kansainvälisessä faasin 3 tutkimuksessa (NOVA, 101MS329), jossa mukana olleet McDonaladin vuoden 2017 kriteerien mukaista relapsoivaa-remittoivaa MS-tautia sairastavat potilaat saivat natalitsumabia laskimoon 6 viikon välein. Tutkimuksen tarkoitus oli arvioida 6 viikon välein annettavan hoidon ja 4 viikon välein annettavan hoidon tehon eroa.

Tutkimuksessa satunnaistettiin 499 iältään 18–60-vuotiasta tutkittavaa, joiden EDSS-pisteet seulonnassa olivat $\leq 5,5$, jotka olivat saaneet natalitsumabihoitoa laskimoon 4 viikon välein vähintään 1 vuoden ajan ja joiden kliininen tila oli stabiili (ei relapsia edellisten 12 kuukauden aikana eikä gadoliniumilla [Gd] tehostuvia T1-leesioita seulonnassa). Tutkimuksessa arvioitiin tutkittavia, jotka saivat laskimoon 4 viikon välein annettavaa hoitoa vähintään 1 vuoden ajan ja siirtyivät sitten 6 viikon välein annettavaan hoitoon, niihin tutkittaviin nähden, jotka jatkoivat laskimoon 4 viikon välein annettavaa hoitoa.

Lähtötilanteen demografiset alaryhmät eli ikä, sukupuoli, natalitsumabialtistuksen kesto, maa, paino, JC-virusvasta-ainestatus ja relapsien lukumäärä ensimmäistä annosta edeltäneen vuoden aikana, relapsien lukumäärä natalitsumabihoidon aikana, aiempien taudinkulkua muuntavien lääkehoitojen lukumäärä ja aiempien taudinkulkua muuntavien lääkehoitojen tyyppi, olivat hoitoa 6 viikon välein ja 4 viikon välein saaneissa ryhmissä samankaltaiset.

Taulukko 3. NOVA-tutkimus: tärkeimmät piirteet ja tulokset		
Tutkimusasetelma	Monoterapia; faasin 3b prospektiivinen, satunnaistettu, interventionaalinen, kontrolloitu, avoin, arvioijasokkoutettu, kansainvälinen tutkimus	
Tutkittavat	RRMS (McDonald-kriteerit)	
Hoito (osa 1)	Natalitsumabi 300 mg laskimoon 4 viikon välein	Natalitsumabi 300 mg laskimoon 6 viikon välein
Satunnaistetut	248	251
TULOKSET		
mITT ^a -potilasjoukko osassa 1 viikon 72 kohdalla	242	247
Uudet tai äskettäin laajentuneet T2-lesiot lähtötilanteesta viikkoon 72		
Tutkittavat, joiden leesioiden lukumäärä = 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 %)
puuttuu	45 (18,6 %)	36 (14,6 %)
Uusien tai äskettäin laajentuneiden T2-hyperintensiivisten leesioiden korjattu keskiarvo (ensisijainen päätetapahtuma)* 95 %:n luottamusväli ^{b,c}	0,05 (0,01–0,22)	0,20 (0,07–0,63)
	p = 0,0755	
Uudet tai äskettäin laajentuneet T2-lesiot, osuus tutkittavista	4,1 %	4,3 %
T1-hypointensiiviset lesiot, osuus tutkittavista	0,8 %	1,2 %
Gadoliniumilla tehostuvat lesiot, osuus tutkittavista	0,4 %	0,4 %
Korjattu vuotuinen relapsimäärä	0,00010	0,00013
Relapsoimattomat, osuus tutkittavista**	97,6 %	96,9 %
Vahvistetuissa EDSS-pisteissä ei huononemista 24 viikon aikana, osuus tutkittavista	92 %	90 %
<p>^a Modifioitu hoitoaikeen mukainen potilasjoukko, joka käsittää kaikki satunnaistetut tutkittavat, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimushoitoa (natalitsumabi tavanomaisella antovälillä tai natalitsumabi pidennetyllä antovälillä) ja joista oli vähintään yksi lähtötilanteen jälkeinen tulos seuraavista kliinisistä tehon arvioinneista: tehon arviointi magneettikuvauksella, relapsit, EDSS-pisteet, käden toimintaa osoittava testi (9-HPT), kävelynopeudesta (T25FW), tarkkaavuuden ja tiedonkäsittelynopeuden arviointi (SDMT-testi), TSQM- kyselylomake ja lääkärin yleisarvio (CGI).</p> <p>^b Arvioitu negatiivisella binomiregressiolla, jossa luokituksena käytettiin hoitoa ja kovariaatteina lähtötilanteen painoa (≤ 80 vs. > 80 kg), natalitsumabialtistuksen kesto lähtötilanteessa (≤ 3 vs. > 3 vuotta) ja aluetta (Pohjois- Amerikka, Iso-Britannia, Eurooppa ja Israel sekä Australia).</p> <p>^c Havaitut lesiot sisällytettiin analyysiin riippumatta tutkimuksen aikaisista tapahtumista, ja tehosta tai turvallisuudesta johtuvat puuttuvat arvot (6 tutkittavaa siirtyi 4 viikon välein annettavaan hoitoon ja 1 tutkittava kummassakin hoitoryhmässä [hoitoa 6 viikon välein saavien ja 4 viikon välein saavien ryhmässä] lopetti hoidon) on imputoitu hoitoa saavilla tutkittavilla samalla tutkimuskäynnillä samassa hoitoryhmässä havaitun huonoimman tapauksen mukaan tai muussa tapauksessa käyttämällä moni-imputointia.</p> <p>* Näiden kahden hoitoryhmän väliseen eroon uusien ja äskettäin laajentuneiden leesioiden lukumäärässä vaikutti leesioiden suuri määrä kahdella tutkittavalla hoitoa 6 viikon välein saavien ryhmässä. Toiselle näistä tutkittavista kehittyi leesioita 3 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen, ja toisella tutkittavista todettiin oireeton PML viikon 72 kohdalla.</p> <p>** Relapsit – kliiniset relapsit määriteltiin uusina tai uusiutuneina neurologisina oireina, joihin ei liittynyt kuumetta tai infektiota ja joiden kesto oli vähintään 24 tuntia.</p>		

5.2 Farmakokinetiikka

Kun MS-potilaille annettiin 300 mg:n natalitsumabiannoksia toistuvasti laskimoon, lääkeaineen havaittu huippupitoisuus seerumissa oli keskimäärin 110 ± 52 mikrog/ml. Vakaan tilan pienimmät natalitsumabipitoisuudet neljän viikon välein annettavassa hoidossa olivat lääkkeen antamisen aikana keskimäärin 23–29 mikrog/ml. Kuuden viikon välein annettavassa hoidossa pienimmät keskimääräiset

natalitsumabipitoisuudet olivat koko ajan noin 60–70 % pienemmät kuin neljän viikon välein annettavassa hoidossa. Vakaan tilan saavuttamiseen kului arviolta noin 24 viikkoa. Populaatiofarmakokineettinen analyysi käsitti 12 tutkimusta ja 1 781 tutkittavaa, jotka saivat annoksia 1–6 mg/kg ja vakioannoksia 150/300 mg.

Jakautuminen

Vakaan tilan jakautumistilavuuden mediaani oli 5,96 l (4,59–6,38 l, 95 %:n luottamusväli).

Eliminaatio

Populaation lineaarisen puhdistuman estimaatin mediaani oli 6,1 ml/h (5,75–6,33 ml/h, 95 %:n luottamusväli) ja laskennallisen puoliintumisajan mediaani oli 28,2 vuorokautta. Terminaalisen puoliintumisajan 95. persentiliväli oli 11,6–46,2 vuorokautta.

1 781 potilaan populaatioanalyysissä selvitettiin valittujen kovariaattien (esim. paino, ikä, sukupuoli, natalitsumabivasta-aineet ja lääkekuoto) vaikutuksia farmakokinetiikkaan. Vain potilaan painon, natalitsumabivasta-aineiden ja vaiheen 2 tutkimuksissa käytetyn lääkekuodon havaittiin vaikuttavan natalitsumabin dispoositioon. Natalitsumabin puhdistuma suureni painon myötä ei-lineaarisesti siten, että +/-43 %:n muutos painossa aiheutti vain -33 % - 30 %:n muutoksen puhdistumassa. Pysyvät natalitsumabivasta-aineet suurensivat natalitsumabin puhdistuman noin 2,45-kertaiseksi. Tämä vastaa seerumin natalitsumabipitoisuuksien pienenemistä, jota on havaittu niillä potilailla, joille on kehittynyt pysyviä vasta-aineita.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Natalitsumabin farmakokinetiikkaa pediatriisilla MS-potilailla ei ole varmistettu.

Munuaisten vajaatoiminta

Natalitsumabin farmakokinetiikkaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu.

Maksan vajaatoiminta

Natalitsumabin farmakokinetiikkaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu.

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 α 4-integriinipositiivisen 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 jaavanmakakeilla. 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 jaavanmakakeilla 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 hematopoeesin lisääntymistä, kateenkorvan surkastumista ja maksan hematopoeesin vähenemistä. Myös verihiutaleiden määrä väheni niillä jälkeläisillä, joiden emot 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 jaavanmakakeille annettiin natalitsumabia synnytykseen asti, pieniä natalitsumabipitoisuuksia havaittiin joidenkin eläimien maidossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Histidiini
Histidiinimonohydrokloridi
Polysorbaatti 80 (E433)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Yhteensopimattomuutta polypropeeniruiskujen, polyvinyylidikloridi-, polyeteeni- tai polypropeenipussien tai polyvinyylidikloridista tai polyuretaanista valmistettujen infuusioletkujen kanssa ei ole havaittu.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta

Laimennettu liuos

Mikrobiologisista syistä 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 infusiona 24 tunnin kuluessa laimentamisesta. Käytönaikeiset 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 (bromobutyylimukia), sinetti (alumiinia), ja irti napsautettava (flip-off) korkki.

Yhdessä pahvipakkauksessa on yksi injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käyttöohjeet

- Tarkista ennen laimennusta ja lääkkeenantoa, ettei 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 infuusionesteen annettavaksi laskimoon (i.v.). Poista injektiopullostani irti napsautettava (flip-off) korkki. Pistä neula injektiopulloon kumitulpan keskustan läpi ja vedä ruiskuun 15 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten.
- Lisää 15 ml infuusiokonsentraattia 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) NaCl -injektionestettä. Kääntelee liuosta varovasti, jotta se sekoittuu kunnolla. Älä ravista.
- Tätä lääkevalmistetta 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 vieraita hiukkasia.
- Laimennettu lääkevalmiste on käytettävä mahdollisimman pian, kuitenkin 24 tunnin kuluessa laimentamisesta. Jos laimennettua lääkevalmistetta on säilytetty 2–8 °C:n lämpötilassa (ei saa jäätyä), anna liuoksen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen infuusion antamista.
- Laimennettu liuos annetaan laskimoinfuusiona 1 tunnin aikana. Infuusionopeuden tulee olla noin 2 ml minuutissa.
- Kun infuusio on päättynyt, huuho infuusioletku 9 mg/ml (0,9 %) NaCl -injektionesteellä.
- Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/23/1745/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. syyskuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- 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 VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Itävalta

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/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää 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 Tyruko-hoitoa saavia potilaita tällä hetkellä kussakin maassa seurataan, myyntiluvan haltijan on neuvoteltava ja sovittava kunkin maan kansallisten toimivaltaisten viranomaisten kanssa, miten seuranta voisi tarpeen mukaan parantaa entisestään (esim. rekisterien tai markkinoilla olevan valmisteen seurantatutkimusten avulla). Myyntiluvan haltijan on toteutettava kansallisten toimivaltaisten viranomaisten kanssa sovitut seurantatoimenpiteet sovitussa aikataulussa.

Koulutusohjelman tarkoituksena on kertoa terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille/hoitajille PML:n kehittymisen mahdollisuudesta ja riskitekijöistä, diagnosoinnista ja hoidosta sekä sen mahdollisten seurausten tunnistamisesta ja hoidosta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava kussakin jäsenvaltiossa, jossa Tyruko-valmiste on markkinoilla, että kaikki terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat/hoitajat, joiden odotetaan määräävän/käyttävän Tyruko-valmistetta, saavat seuraavat koulutusmateriaalit tai ne ovat heidän saatavillaan:

- lääkärin koulutusmateriaalit:
 - valmisteyhteenvedo
 - tiedote ja hoito-ohje lääkäreille
- potilaan tietopaketin:
 - pakkausseloste
 - potilaan seurantakortti
 - hoidon aloittamis- ja jatkamislomakkeet
 - hoidon lopettamislomake.

Näistä koulutusmateriaaleista täytyy ilmetä seuraavat seikat:

Tiedote ja hoito-ohje lääkärille:

- Taustatiedot epätyypillisten/opportunististen infektioiden, erityisesti PML:n, suurentuneesta riskistä, joka Tyruko-hoitoon voi liittyä, mukaan lukien yksityiskohtainen katsaus PML:n kehittymistä (mukaan lukien **epidemiologia, etiologia ja patologia**) Tyruko-hoitoa saaville potilaille koskevista tiedoista.
- Tiedot Tyruko-hoitoon liittyvän PML:n **riskitekijöiden tunnistamisesta**, mukaan lukien tiedot PML:n riskiarvioalgoritmista, joka tiivistää PML:n riskin riskitekijöiden (John Cunninghamin viruksen [JC-viruksen] vasta-ainestatuksen, aiemman immunosuppressiivisen hoidon ja hoidon keston [hoitovuosittain]) mukaan ja osittaa tämän riskin soveltuvien osien indeksiarvon mukaan.
- **Tiedot antovälin pidentämisestä PML:n riskin pienentämiseksi**, mukaan lukien muistutus hyväksytystä antoaikataulusta.
- **Ohjeet** PML:n riskiin perustuvasta magneettikuvien ja JC-viruksen vasta-aineiden **seurannasta**, mukaan lukien suositellusta ajoituksesta, protokollista ja tulosten tulkinnasta.
- Yksityiskohtaiset tiedot **PML:n diagnosoinnista**, mukaan lukien peruseräaatteet, kliininen arviointi (mukaan lukien magneettikuvaus ja laboratoriokokeet) ja PML:n ja MS-taudin erottaminen toisistaan.
- **Hoittoa** koskevat suositukset PML:ää epäiltäessä, mukaan lukien plasmafereesin/plasmanvaihdon (PLEX-hoidon) tehokkuutta koskevat seikat ja PML:ään liittyvän elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymän (IRIS) hoito.
- Tiedot PML:n **ennusteesta**, mukaan lukien tiedot oireettomissa PML-tapauksissa havaituista paremmista hoitotuloksista.

- Muistutus siitä, että kaikkia Tyruko-hoitoa saavia potilaita on seurattava tehostetusti PML:n varalta riippumatta siitä, onko potilaalla PML:n riskitekijöitä vai ei, ja että seuranta on jatkettava 6 kuukautta **hoidon päättymisen** jälkeen.
- Muistutus siitä, että Tyruko-hoidon hyöty-riskiprofiilista on keskusteltava potilaan kanssa ja että potilaalle on annettava potilaan tietopaketti.

Potilaan seurantakortti:

- Muistutus siitä, että kortti pitää näyttää kaikille potilaan hoitoon osallistuville lääkäreille ja/tai hoitajille ja että kortti on pidettävä mukana 6 kuukauden ajan viimeisen Tyruko-annoksen jälkeen.
- Muistutus siitä, että pakkausseloste on luettava huolellisesti ennen Tyruko-hoidon aloittamista ja ettei Tyruko-hoitoa saa aloittaa, jos potilaalla on jokin vakava immuunijärjestelmän häiriö.
- Muistutus siitä, ettei potilas saa käyttää Tyruko-hoidon aikana mitään muita MS-taudin pitkäaikaislääkityksiä.
- PML:n ja mahdollisten oireiden kuvaus sekä PML:n hoito.
- Muistutus siitä, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.
- Tiedot potilaasta, hoitavasta lääkäristä ja Tyruko-hoidon aloituspäivästä.

Hoidon aloittamis- ja jatkamislomakkeet:

- Tietoa PML:stä ja IRIS-reaktiosta, mukaan lukien aiemman immunosuppressiivisen hoidon ja JC-virusinfektion mukaisesta PML:n kehittymisriskistä Tyruko-hoidon aikana.
- Vahvistus, että lääkäri on kertonut PML:n riskeistä sekä IRIS-reaktion riskistä, jos hoito keskeytetään potilaalla epäillyn PML:n vuoksi, sekä vahvistus, että potilas ymmärtää PML:ään liittyvät riskit ja on saanut kopion hoidon aloittamislomakkeesta ja potilaan seurantakortin.
- Tiedot potilaasta ja lääkkeen määrääjän nimi.

Hoidon jatkamislomakkeeseen on sisällyttävä samat tiedot kuin hoidon aloittamislomakkeeseen, 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.

Hoidon lopettamislomake

- Tietoa potilaalle, että PML:ää on raportoitu vielä 6 kuukautta Tyruko-hoidon lopettamisen jälkeen ja että seurantakortti on siksi pidettävä mukana myös hoidon lopettamisen jälkeen.
- Muistutus PML:n oireista ja siitä, milloin magneettikuvauksen tekeminen voi olla aiheellista.
- Haittavaikutuksista ilmoittaminen.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tyruko 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
natalitsumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, histidiini, histidiinimonohydrokloridi, polysorbaatti 80 (E433) ja injektionesteisiin käytettävä vesi. **Katso lisätietoja pakkausselosteesta.**

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
300 mg/15 ml

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Laskimoon laimentamisen jälkeen.
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. Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/23/1745/001

13. ERÄNUMERO

Erä

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

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Tyruko 300 mg steriili konsentraatti
natalitsumabi

2. ANTOTAPA

Laskimoon laimentamisen jälkeen. Älä ravista.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

300 mg/15 ml

6. MUUTA

Etiketin kiinni olevassa osassa olevat lisätiedot:

PC

Avattavassa tarraetiketissä olevat tiedot:

Tyruko 300 mg

natalitsumabi

15 ml

PC

EXP

Lot

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tyruko 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten natalitsumabi

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

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

Saat tämän pakkausselosteen lisäksi myös potilaan seurantakortin. Se sisältää tärkeitä turvallisuustietoja. Sinun on oltava niistä tietoinen ennen Tyruko-hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

- Säilytä tämä pakkausseloste ja potilaan seurantakortti. Voit tarvita niitä myöhemmin. Pidä pakkausseloste ja potilaan seurantakortti mukana hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan viimeisen lääkeannoksen 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 Tyruko on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Tyruko-valmistetta
3. Miten Tyruko-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tyruko-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tyruko on ja mihin sitä käytetään

Tyruko-valmistetta käytetään multippleliskleroosin (MS-taudin) hoitoon. Sen vaikuttava aine on natalitsumabi, joka on ns. monoklonaalinen vasta-aine.

MS-tauti aiheuttaa aivojen tulehduksia, joka vahingoittaa hermosoluja. Tulehdus syntyy, kun veren valkosolut pääsevät aivoihin ja selkäyttimeen. Tämä lääke estää valkosolujen pääsyn aivoihin ja siten vähentää MS-taudin aiheuttamia hermovaurioita.

Multippleliskleroosin oireet

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

Niitä voivat olla seuraavat oireet: 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).

Mitä apua Tyruko-valmisteesta voi olla

Tutkimuksissa tämä lääke hidasti MS-taudin aiheuttamaa toimintakyvyn heikkenemistä noin puolella ja vähensi MS-relapsien lukumäärää noin kahdella kolmasosalla. Et välttämättä huomaa tämän lääkehoidon vaikutuksia MS-tautiisi, mutta se saattaa kuitenkin estää MS-tautiasi pahenemasta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Tyruko-valmistetta

Ennen kuin tämän lääkkeen käyttö aloitetaan, on tärkeää, että olet keskustellut lääkärin kanssa hoidon mahdollisista hyödyistä ja hoitoon liittyvistä riskeistä.

Sinulle ei saa antaa Tyruko-valmistetta

- jos olet **allerginen** natalitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on **todettu progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)**. Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia on melko harvinainen aivoinfektio.
- jos sinulla on vakava **immuunijärjestelmän** ongelma. Se voi johtua sairaudesta (kuten HIV-infektiosta) tai jostakin parhaillaan tai aiemmin käyttämästäsi lääkkeestä (ks. jäljempänä).
- jos käytät **lääkkeitä, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmääsi**, mukaan lukien tiettyjä muita MS-taudin hoitoon käytettäviä lääkkeitä. Nämä lääkkeet ovat kiellettyjä Tyruko-hoidon aikana.
- jos sinulla **on syöpä** (ihon *tyvisolusyöpää* lukuun ottamatta).

Varoitukset ja varotoimet

Sinun on keskusteltava lääkärin kanssa siitä, onko Tyruko sinulle sopivin hoito. Tee niin ennen kuin aloitat Tyruko-valmisteen käytön ja kun olet saanut Tyruko-hoitoa yli kahden vuoden ajan.

Mahdollinen aivoinfektio (progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia)

Joillekin tätä lääkettä saaneille henkilöille (alle 1 henkilölle 100:sta) on kehittynyt melko harvinainen aivoinfektio, joka tunnetaan nimellä *progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia* (PML). Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia voi johtaa toimintakyvyn vaikeaan heikkenemiseen tai kuolemaan.

- Ennen hoidon aloittamista lääkäri määrää **kaikille potilaille verikokeita** mahdollisen JC-virusinfektion selvittämiseksi. JC-virus on yleinen virus, joka ei yleensä aiheuta sairautta. Progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan liittyy kuitenkin JC-viruksen lisääntymistä aivoissa. Ei tiedetä, miksi tätä tapahtuu joillakin Tyruko-hoitoa saavilla potilailla. Lääkäri tarkistaa verikokeella ennen hoidon aloittamista ja sen aikana, onko elimistössäsi JC-viruksen vasta-aineita. Vasta-aineet ovat merkki siitä, että olet saanut JC-virusinfektion.
- Lääkäri lähettää sinut **magneettikuvaukseen**, joka toistetaan hoidon aikana progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian poissulkemiseksi.
- **Progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian oireet** saattavat muistuttaa MS-taudin relapsin oireita (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*). Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia voi kehittyä jopa 6 kuukautta Tyruko-hoidon lopettamisen jälkeen.
- **Kerro lääkärille mahdollisimman pian**, jos huomaat MS-tautisi pahenevan tai jos havaitset uusia oireita Tyruko-hoidon aikana tai vielä 6 kuukautta Tyruko-hoidon lopettamisen jälkeen.
- **Kerro kumppanillesi tai hoitajillesi**, millaisia oireita pitää tarkkailla (ks. myös kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*). Joitakin oireita voi olla vaikea huomata itse, kuten mielialan tai käyttäytymisen muutoksia, sekavuutta tai puhe- ja kommunikaatiovaikeuksia. Jos sinulle ilmaantuu tällaisia oireita, **lisätutkimukset voivat olla tarpeen**. Tarkkaile oireita 6 kuukauden ajan Tyruko-hoidon lopettamisen jälkeen.
- Säilytä potilaan seurantakortti, jonka olet saanut lääkäriltäsi. Kortti sisältää nämä tiedot. Näytä se kumppanillesi tai hoitajillesi.

Kolme seikkaa voi suurentaa progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian riskiä Tyruko-hoidon aikana. Jos sinulla on vähintään kaksi näistä riskitekijöistä, riski suurenee entisestään:

- jos veressäsi on **JC-virusvasta-aineita**. Tämä tarkoittaa, että elimistössäsi on kyseistä virusta. Sinut testataan ennen Tyruko-hoidon aloittamista ja sen aikana.
- jos Tyruko-**hoitosi jatkuu kauan**, erityisesti jos se on jatkunut yli kaksi vuotta.
- jos olet **aiemmin käyttänyt lääkkeitä, joita kutsutaan immunosuppressanteiksi**. Ne ovat elimistön immuunijärjestelmän toimintaa vähentäviä lääkkeitä.

Toinen sairaus nimeltä *JC-viruksen aiheuttama jyväissoluneuronopatia* on myös JC-viruksen aiheuttama, ja sitä on todettu joillakin Tyruko-hoitoa saaneilla potilailla. JC-viruksen aiheuttaman jyväissoluneuronopatian oireet ovat samankaltaisia kuin progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian oireet.

Jos progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian riskisi on pienempi, lääkäri voi toistaa verikokeen säännöllisin välein tarkistaakseen, että

- Sinulla ei edelleenkään ole JC-viruksen vasta-aineita veressäsi
- Jos olet saanut hoitoa yli 2 vuotta, JC-viruksen vasta-aineiden määrä veressäsi on edelleen pieni.

Jos progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia kehittyy

Progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa voidaan hoitaa, ja Tyruko-hoito lopetetaan. Kun Tyruko poistuu elimistöstä, joillekin henkilöille kuitenkin kehittyy elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä (nk. IRIS-reaktio). Se saattaa pahentaa sairauttasi ja myös heikentää aivojen toimintaa.

Tarkkaile muita infektoita

Progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian lisäksi myös jotkin muut virusten tai bakteerien aiheuttamat tai muista syistä johtuvat infektiot voivat olla vakavia.

Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos epäilet saaneesi infektion (ks. myös kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*).

Verihiutaleiden muutokset

Natalitsumabi saattaa vähentää veren hyytymisestä vastaavien verihiutaleiden määrää veressä. Tämä voi johtaa tilaan, jonka nimi on verihiutaleniukkuus (ks. kohta 4) ja jossa veri ei hyydy tarpeeksi nopeasti verenvuodon tyrehtyttämiseksi. Seurauksena voi olla mustelmia sekä muita vakavampia ongelmia, kuten runsas verenvuoto. Kerro heti lääkärille, jos havaitset selittämättömiä mustelmia, punaisia tai purppuranvärisiä pisteitä iholla (petekioita), haavoja, joissa verenvuoto ei tyrehy tai joista tihkuu verta, pitkäkestoista verenvuotoa ikenistä tai nenästä, verta virtsassa tai ulosteessa tai silmän valkuaisten verenvuotoa.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Tyruko

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

- Sinulle **ei saa** antaa tätä lääkettä, jos sinua hoidetaan parhaillaan **immuunijärjestelmään** vaikuttavilla lääkkeillä, mukaan lukien tietyt muut MS-taudin hoitoon käytettävät lääkkeet.
- Et ehkä voi käyttää tätä lääkettä, jos 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 tätä lääkettä, jos olet raskaana**, ellet ole keskustellut asiasta lääkärin kanssa. Ota välittömästi yhteys lääkäriisi, jos tulet raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta.
- **Älä imetä Tyruko-hoidon aikana.** Lääkäri auttaa sinua päättämään, pitäisikö sinun lopettaa imetys vai tämän lääkkeen käyttö.

Lääkäri ottaa huomioon hoidosta aiheutuvan riskin lapselle ja hoidosta koituvan hyödyn äidille.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Huimaus on hyvin yleinen haittavaikutus. Jos sinulla esiintyy huimausta, älä aja autoa äläkä käytä koneita.

Tyruko sisältää natriumia

Yksi injektiopullo tätä lääkettä 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 Tyruko-valmistetta annetaan

Tyruko-laskimoinfuusion antaa MS-taudin hoitoon perehtynyt lääkäri. Lääkäri saattaa vaihtaa lääkityksesi suoraan toisesta MS-taudin hoitoon käytettävästä lääkkeestä Tyruko-valmisteseen, jos sinulla ei havaita merkkejä aiemman lääkityksen aiheuttamista ongelmista.

- Lääkäri määrää **verikokeita**, joilla tarkistetaan, onko sinulla JC-viruksen vasta-aineita, ja selvitetään muut mahdolliset ongelmat.
- Lääkäri lähettää sinut **magneettikuvaukseen**, joka toistetaan hoidon aikana.
- **Tietyistä MS-taudin hoitoon käytettävistä lääkkeistä vaihdettaessa** lääkäri saattaa neuvoa sinua odottamaan tietyn ajan, jotta suurin osa aiemmasta lääkkeestä ehtii ensin poistua elimistöstäsi.
- Aikuisille suositeltu annos on 300 mg neljän viikon välein.
- Tyruko on laimennettava ennen lääkkeenantoa. Se annetaan tiputuksena yleensä käsivarren laskimoon (laskimoinfuusiona). Lääkkeenanto kestää noin tunnin.
- Hoitoalan ammattilaisille tarkoitettua tietoa lääkkeen valmistelusta ja annosta löytyy selosteen lopusta.

Jos lopetat Tyruko-valmisteen käytön

Tyruko-hoidon säännöllisyys on tärkeää erityisesti ensimmäisten hoitokuukausien aikana. On tärkeää, että jatkat lääkkeen käyttöä niin kauan kuin sinä ja lääkäri katsotte, että hoidosta on sinulle hyötyä. Allergisten reaktioiden todennäköisyys oli suurempi potilailla, jotka saivat yhden tai kaksi annosta Tyruko-valmistetta ja joiden hoito tämän jälkeen keskeytyi vähintään kolmeksi kuukaudeksi ennen sen aloittamista uudelleen.

Allergiset reaktiot

Tämä lääke on aiheuttanut joillekin potilaille allergisen reaktion. Lääkäri saattaa seurata sinua allergisten reaktioiden varalta infuusion aikana ja 1 tunnin ajan niiden jälkeen. Ks. myös kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*.

Jos sinulta jää Tyruko-annos väliin

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

Tehoako Tyruko aina?

Elimistön luontainen puolustusjärjestelmä saattaa ajan mittaan tehdä Tyruko-valmisteen tehottomaksi joillakin Tyruko-hoitoa saavilla potilailla, kun elimistö kehittää vasta-aineita lääkkeelle. Lääkäri voi määrittää verikokeiden avulla, tehoako tämä lääke, ja tarvittaessa lopettaa hoidon.

Jos sinulla on kysymyksiä Tyruko-valmisteen käytöstä, käänny lääkärin puoleen. Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin tässä pakkausselosteessa kuvataan tai kuten lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista.

Aivoinfektion merkit

- 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 progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia*) tai aivoja peittävän kalvon tulehdus (*aivokalvontulehdus eli meningiitti*).

Muiden vakavien infektioiden merkit

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

Allergisen reaktion merkit

- kutiseva ihottuma (*nokkosihottuma*)
- kasvojen, huulten tai kielen turvotus
- hengitysvaikeudet
- rintakipu tai epämukava tunne rinnassa
- verenpaineen nousu tai lasku (lääkäri tai sairaanhoitaja huomaa tämän, jos verenpainetta seurataan).

Näitä esiintyy todennäköisimmin infuusion aikana tai pian sen jälkeen.

Mahdollisiin maksan toimintahäiriöihin viittaavat merkit

- ihon tai silmien valkuaisten keltaisuus
- virtsan epätavallinen tummuus
- poikkeavuudet maksan toimintakokeissa.

Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos saat jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista tai jos epäilet, että sinulla on jokin infektio. **Näytä potilaan seurantakortti** ja tämä pakkausseloste kaikille sinua hoitaville lääkäreille tai sairaanhoitajille, muillekin kuin neurologille.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (esiintyy yli 1 potilaalla 10:stä)

- virtsatieinfektio
- kurkkukipu ja nenän vuotaminen tai tukkoisuus
- päänsärky
- huimaus
- pahoinvointi
- nivelkipu
- väsymys
- huimaus, pahoinvointi, kutina ja vilunväreet infuusion aikana tai pian sen jälkeen.

Yleiset (esiintyy enintään 1 potilaalla 10:stä)

- anemia (vähentynyt veren punasolumäärä, josta voi aiheutua ihon kalpeutta, hengästyneisyyden tunnetta ja voimattomuutta)
- allergia (*ylimerkkyys*)
- lihasvärinä
- kutiseva ihottuma (*nokkosihottuma*)
- oksentelu
- kuume
- hengitysvaikeudet (*hengenahdistus*)
- kasvojen tai kehon punoitus (*punastelu*)
- herpesinfektiot
- epämiellyttävä tunne infuusion antokohdan ympärillä. Sinulla voi esiintyä mustelmia, punoitusta, kipua, kutinaa tai turvotusta.

Melko harvinaiset (esiintyy enintään 1 potilaalla 100:sta)

- vaikea allergia (*anafylaktinen reaktio*)
- progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)
- tulehduksellinen häiriö lääkevalmisteen käytön lopettamisen jälkeen
- kasvojen turvotus
- valkosolujen määrän lisääntyminen (*eosinofilia*)
- verihiutaleiden määrän väheneminen
- mustelmaherkkyys (purppura).

Harvinaiset (esiintyy enintään 1 potilaalla 1 000:sta)

- herpesinfektio silmässä
- vaikea anemia (vähentynyt veren punasolumäärä, josta voi aiheutua ihon kalpeutta, hengästyneisyyden tunnetta ja voimattomuutta)
- vaikea ihonalainen turvotus
- veren korkea bilirubiinipitoisuus (*hyperbilirubinemia*), joka voi aiheuttaa silmänvalkuaisten tai ihon keltaisuutta, kuumetta ja väsymystä.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- epätavalliset infektiot (nk. *opportunistiset infektiot*)
- maksavauriot.

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

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. Tyruko-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 injektiopullo:

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo 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 24 tunnin kuluessa laimentamisesta.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tyruko sisältää

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

Muut aineet ovat:

Natriumkloridi (ks. kohta 2, ”Tyruko sisältää natriumia”)

Histidiini

Histidiinimonohydrokloridi

Polysorbaatti 80 (E433)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tyruko on väritön, kirkas tai hieman opalisoiva liuos (steriili konsentraatti).

Yksi pahvipakkaus sisältää yhden lasisen injektiopullon.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Itävalta

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi . 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 Tyruko-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 lääkettä. Poista injektiopullostasi irti napsautettava (flip-off) korkki. Pistä neula injektiopulloon kumitulpan keskustan läpi ja vedä ruiskuun 15 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten.
3. Lisää 15 ml infuusiokonsentraattia 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) NaCl -injektioonestettä. Kääntelee liuosta varovasti, jotta se sekoittuu kunnolla. Älä ravista.
4. Tyruko-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 vieraita hiukkasia.
6. Laimennettu lääkevalmiste on käytettävä mahdollisimman pian, kuitenkin 24 tunnin kuluessa laimentamisesta. Jos laimennettua lääkevalmistetta on säilytetty 2–8 °C:n lämpötilassa (ei saa jäätyä), anna liuoksen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen infuusion antamista.
7. Laimennettu liuos annetaan laskimoinfuusiona 1 tunnin aikana. Infuusionopeuden tulee olla noin 2 ml minuutissa.
8. Kun infuusio on päättynyt, huuhto infuusioletku 9 mg/ml:n (0,9 %) NaCl -injektioonesteellä.
9. Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.
10. Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annettun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.
11. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.