

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tysabri 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 20 mg natalitsumabia (natalizumab).

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

Natalitsumabi on hiiren solulinjassa yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu rekombinantti humanisoitu anti- α 4-integriinivasta-aine.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 2,3 mmol (eli 52 mg) natriumia ja 3 mg polysorbaattia 80 (lisätietoja, ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Väritön, kirkas tai hieman opalisoiva liuos, jonka pH on 5,8–6,4 ja osmolaliteetti 268–308 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tysabri-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 hoitojaksosta 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.

Yliherkkyyssreaktioiden 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

Tysabri 300 mg annetaan laskimoinfuusiona 4 viikon välein.

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

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

Uusintahoido

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

Erityisryhmät

Läikkäät potilaat

Tätä lääkevalmistetta 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

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja enintään 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1.

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 Tysabri-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 natalizumabihoidon ≥ 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.

Tysabri 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

Jäljitettävyyden

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annettujen valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Tämän lääkevalmisteen käyttöön liittyy suurentunut PML:n, JC-viruksen aiheuttaman opportunistisen infektion, riski. Tila saattaa olla hengenvaarallinen tai johtaa vaikeaan invalideutumiseen. 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 jyväissoluneuronopatiaa (GCN), jota on raportoitu tätä lääkevalmistettä saaneilla potilailla. JC-viruksen aiheuttaman jyväissoluneuronopatian oireet ovat samankaltaiset kuin PML:n oireet (eli pikkuaivo-oireyhtymä).

Seuraavat tekijät suurentavat PML:n riskiä:

- JC-virusvasta-aineet elimistössä
- hoidon kesto, varsinkin jos se ylittää 2 vuotta; kahden vuoden hoidon jälkeen kaikille potilaille on kerrottava uudelleen lääkevalmisteen liittyvästä PML-riskistä.

- immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttö ennen lääkevalmisteen 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 tällä lääkevalmistella yli 2 vuotta **ja** jotka ovat saaneet aiemmin immunosuppressiivista hoitoa), on merkitsevästi suurentunut PML:n riski.

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

Potilailla, joilla on JC-virusvasta-aineita, Tysabri-valmisteen pidennettyyn antoväliin (antoväli keskimäärin noin 6 viikkoa) oletetaan liittyvän pienempi PML:n riski hyväksyttynä antoväliin verrattuna. Pidennetyn antovälin käyttäminen edellyttää varovaisuutta, koska pidennetyn 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-ainetesti

JC-virusvasta-ainetesti 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 testituloks. Jos potilaan JC-virusvasta-ainetestin tulos on negatiivinen, määrittäminen suositellaan tekemään 6 kuukauden välein. Jos potilaan JC-virusvasta-aineindeksi on pieni eikä potilas ole saanut aiemmin immunosuppressiivista hoitoa, määrittäminen suositellaan tekemään 6 kuukauden välein sen jälkeen kun potilas on saanut lääkevalmistetta 2 vuotta.

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

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 lääkevalmistella yli 2 vuotta **ja** jotka ovat saaneet aiemmin immunosuppressiivista hoitoa)

tai

- potilaat, joilla on suuri JC-virusvasta-ainetiteksi 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 indeksiarvon ollessa enintään 0,9 ja se suurenee merkittävästi yli 1,5:n arvoilla, jos potilas on saanut hoitoa tällä lääkevalmisteella yli 2 vuotta (ks. lisätietoja Tiedote ja hoito-ohje lääkäreille).

PML on otettava huomioon erotusdiagnostiikassa, jos Tysabri-hoitoa saavalla MS-tautipotilaalla on neurologisia oireita ja/tai uusia aivoleesioita magneettikuvassa. Magneettikuvan ja aivo-selkäydinnesteestä havaitun JC-viruksen DNA:n perusteella diagnosoituja oireettomia PML-tapauksia on raportoitu.

Lisätietoa PML:n riskin hallinnasta natalitsumabihoidon 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.

Erikoislääkärin 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).

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

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

Jos potilaalle kehittyy PML, 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 tätä lääkevalmistetta 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 toipuessa PML:stä (ks. lisätietoja Tiedote ja hoito-ohje lääkäreille -tietopaketista).

Infektiot, muut opportunistiset infektiot mukaan lukien

Tämän lääkevalmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu muita opportunistisia infektoita 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 infektoita havaittiin myös MS-potilailla, jotka saivat tätä lääkevalmistetta 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 retinaneekroosi (ARN) on herpesryhmän virusten (esim. *Varicella zoster* -viruksen) aiheuttama harvinainen, fulminantti verkkokalvon virusinfektio. ARN:ää on havaittu tätä lääkevalmistetta 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 infektoita. 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 natalitsumabihoitoon 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 keskeytymättömän käytön tärkeydestä erityisesti ensimmäisten hoitokuukausien aikana (katso Yliherkkyys).

Yliherkkyys

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

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa muiden immunosuppressiivisten ja antineoplastisten hoitojen yhteydessä ei ole täysin osoitettu. Näiden lääkevalmisteiden 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.

Tiedot havainnoivasta tutkimuksesta osoittivat, ettei PML:n riski ollut suurentunut potilasryhmässä, joka vaihtoi natalitsumabiin fingolimodista, dimetyylifumaraatista tai teriflunomidista, verrattuna joko beetainterferonista tai glatirameeriasetaatista vaihtaneeseen potilasryhmään.

Natalitsumabin turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joiden lääkitys on vaihdettu tähän lääkevalmisteseen muista taudinkulkua muuntavista lääkkeistä kuin beetainterferonista, glatirameeriasetaatista, fingolimodista, dimetyylifumaraatista ja teriflunomidista. Ei tiedetä, onko potilailla, joiden muu hoito vaihdetaan natalitsumabiin, suurempi PML:n riski kuin potilailla, jotka vaihtavat natalitsumabiin edellä mainituista taudinkulkua muuntavista lääkkeistä. Siksi näitä potilaita tulee seurata tavallista tiheämmin (eli samoin kuin potilaita, joiden lääkitys vaihdetaan immunosuppressanteista natalitsumabiin).

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 verenkuva (mukaan lukien lymfosyytit) suositellaan ennen hoidon aloittamista, jotta varmistutaan, 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. Summautuvien immuunivaikutusten mahdollisuuden vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun potilaan lääkitys vaihdetaan teriflunomidista tähän lääkevalmisteeseen.

Alemtutsumabilla on voimakas ja pitkäkestoinen immunosuppressiivinen vaikutus. Koska tämän vaikutuksen todellista kestoa 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 tämän lääkevalmisteen tehoa huomattavasti ja lisäävät yliherkkyyssreaktioiden esiintyvyyttä (ks. kohta 4.8).

Potilailla, jotka ovat saaneet lyhyen hoitojakson tätä lääkevalmistetta ja olleet sitten pitkään hoidotta, on suurempi riski anti-natalitsumabi-vasta-aineiden kehittymiselle ja/tai yliherkkyyssreaktioille, kun hoito aloitetaan uudelleen. Tästä syystä on tehtävä vasta-ainemääritykset ja jos myös aikaisintaan 6 viikon kuluttua tehtävien uusintatestien tulokset ovat positiiviset, natalitsumabihoitoa ei saa jatkaa (ks. kohta 5.1).

Maksahaitat

Myyntiluvan saamisen jälkeisessä spontaaniraportoinnissa on ilmoitettu vakavina haittavaikutuksina maksavaurioita (ks. kohta 4.8). Tällaisia maksavaurioita voi ilmentyä milloin tahansa hoidon aikana, jopa ensimmäisen annoksen jälkeen. Joissakin tapauksissa reaktio ilmentyi 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 ilmentyy 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 ilmentuvia 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 tämänpituisen altistukseen ei liittynyt turvallisuusriskejä, kun potilaat saivat samanaikaisesti interferonin ja glatirameeriasetaatin kaltaisia lääkevalmisteita. MS-potilaiden samanaikaisesta altistumisesta immunosuppressanteille ei ole saatavana tietoa. Näiden lääkevalmisteiden käyttö pian natalitsumabihoiton lopettamisen jälkeen saattaa johtaa additiiviseen immunosuppressiiviseen vaikutukseen. Huolellinen tapauskohtainen harkinta on tarpeen, ja hoitovapaajakso (wash-out period) natalitsumabin käytössä voi olla aiheellinen. Relapsien hoitoon käytettäviin lyhytkestoisiin steroidikuureihin ei kliinisissä tutkimuksissa liittynyt infektioiden esiintyvyyden lisääntymistä.

Polysorbaatti 80 (E 433) -pitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 3 mg polysorbaattia 80 per injektiopullo. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Natriumpitoisuus

Ennen laimentamista tämä lääkevalmiste sisältää 52 mg natriumia per injektiopullo, mikä vastaa 2,6 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta laimennettuna tämä lääkevalmiste sisältää 406 mg natriumia per annos. Tämä on otettava huomioon, jos potilaalla on ruokavalion natriumrajoitus.

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 merkitsevää eroa ja neoantigeeni (keyhole limpet haemocyanin, KLH) aiheutti vain vähän hitaamman ja heikomman humoraalisen immuunivasteen, kun tätä lääkevalmistetta 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 valmisteiden markkinoille tulon jälkeen sekä saatavissa oleva kirjallisuus eivät viittaa siihen, että natalitsumabialtistus vaikuttaisi raskauden lopputulokseen.

Prospektiivisessa Tysabri-raskausrekisterissä oli tiedot 355 raskaudesta, joiden lopputuloksesta oli tieto saatavissa. 316 lasta syntyi elävänä ja näistä 29:llä raportoitiin synnynnäinen poikkeavuus. Näistä 29:stä poikkeavuudesta kuusitoista luokiteltiin vakaviksi. Poikkeavuuksien lukumäärä vastaa muissa MS-potilaiden raskausrekistereissä raportoitujen poikkeavuuksien määrää. Mistään tietäntyyppisistä synnynnäisistä poikkeavuuksista tämän lääkevalmisteen 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 valmisteiden markkinoille tulon jälkeen trombosytopeniaa ja anemiasia. Verihiutaleiden määrän, hemoglobiinipitoisuuden ja hematokriitin seuranta on suositeltavaa natalitsumabille raskauden aikana altistuneille naisille syntyneillä vastasyntyneillä.

Tätä lääkevalmistetta 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

Tysabri-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Tämän lääkevalmisteen 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- elinjärjestelmä- luokka	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 Virtsatie- infektio	Herpes- infektio	Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopati a	Silmän herpes	Herpesviruksen aiheuttama meningoencefaliitti JC-viruksen aiheuttama jyväissoluneuropati a Herpesviruksen aiheuttama kuolioituva retinopatia
<i>Veri ja imukudos</i>		Anemia	Trombosytopenia, Immunologinen trombosytopenia (ITP) Eosinofilia	Hemolyyttinen anemia Tumalliset punasolut	
<i>Immuuni- järjestelmä</i>		Yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhy- tymä		
<i>Hermosto</i>	Huimaus Päänsärky				
<i>Verisuonisto</i>		Punastumi- nen			
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</i>		Hengen- ahdistus			
<i>Ruoansulatus- elimistö</i>	Pahoinvointi	Oksentelu			
<i>Maksa ja sappi</i>				Hyper- bilirubinemia	Maksavaurio
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		Kutina Ihottuma Nokkos- ihottuma		Angioedeema	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Nivelkipu				
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Väsymys	Kuume Vilunväreet	Kasvojen turvotus		

MedDRA- elinjärjestelmä- luokka	Haittavaikutusten esiintyvyys				
	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
		Infuusio- kohdan reaktio Pistoskohdan reaktio			
<i>Tutkimukset</i>		Suurentuneet maksaentsyymiarvot Lääkevasta- aineiden muodostu- minen			
<i>Vammat, myrkytykset ja hoitokompli- kaatiot</i>	Infuusioon liittyvä reaktio				

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 tätä lääkevalmistetta saaneista potilaista. Yliherkkyysoireet ilmenivät yleensä infuusion aikana tai tunnin kuluessa infuusion päättymisestä (ks. kohta 4.4). Valmisteen tultua markkinoille on raportoitu yliherkkyysoireita, joihin on liittynyt tavallisten oireiden kuten ihottuman ja urtikarian lisäksi yksi tai useampia seuraavista oireista: hypotensio, hypertensio, rintakipu, epämukava tunne rinnassa, hengenahdistus, angioedeema.

Immunogeenisuus

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

Jos potilaalle epäillään kehittyneen joko tehon heikkenemisestä tai infuusioon liittyvistä tapahtumista johtuvia pysyviä vasta-aineita noin 6 kuukauden hoidon jälkeen, ne voidaan havaita ja vahvistaa tekemällä ensimmäisen positiivisen testin jälkeen uusintatesti 6 viikon kuluttua. Pysyvät vasta-aineet voivat

heikentää lääkityksen tehoa ja lisätä yliherkkyyssreaktioiden 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 tätä lääkevalmistetta 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 jopa kuolemaan (ks. kohta 4.4). JC-viruksen aiheuttamaa jyväissoluneuronopatiaa on havaittu Tysabri-valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. JC-viruksen aiheuttaman jyväissoluneuronopatian oireet ovat samankaltaisia PML:n oireiden kanssa.

Maksa

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

Anemia ja hemolyyttinen anemia

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen tätä lääkevalmistetta saaneilla potilailla tehdyissä havainnointitutkimuksissa on raportoitu harvinaisina, vakavina tapauksina anemiaa ja hemolyyttistä anemiaa.

Vaikutus laboratoriotuloksiin

MS-potilailla tehdyissä kaksivuotisissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa natalitsumabihoito lisäsi verenkierrassa olevien lymfosyyttien, monosyyttien, eosinofiilien, basofiilien ja tumallisten punasolujen määrää. Neutrofiiliarvojen nousua ei havaittu. Lymfosyytti-, monosyytti-, eosinofiili- ja basofiiliarvot nousivat 35–140 % lähtöarvoista yksittäisten solutyyppejen osalta, mutta laskimoon annettaessa keskimääräiset soluarvot pysyivät normaaliarvojen sisäpuolella. Tämän lääkevalmisteen laskimoon annettavan valmistemuodon käytön aikana havaittiin lievää hemoglobiiniarvon laskua (keskimääräinen lasku 0,6 g/dl), hematokriitin laskua (keskimääräinen lasku 2 %) ja punasoluarvon laskua (keskimääräinen

lasku $0,1 \times 10^6/l$). Kaikki veriarvot palautuivat hoitoa edeltäneelle tasolle yleensä 16 viikon kuluessa viimeisestä lääkeannoksesta, eikä muutoksiin liittynyt kliinisiä oireita. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu myös eosinofiliaa (eosinofiilimäärä $> 1\,500/mm^3$) ilman kliinisiä oireita. Kun 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 käsittävässä aineistossa (ks. myös kohta 5.1). Kyseisessä rajallisessa aineistossa ei tässä potilasryhmässä havaittu uusia turvallisuussignaaleja. Meta-analyysissä raportoitiin yksi herpesmeningiittitapaus. PML-tapauksia ei ilmennyt meta-analyysissä, mutta PML:aa on raportoitu natalitsumabihoitoa saaneilla pediatriisilla potilailla markkinoille tulon jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta 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 vastalääkettä. Hoito koostuu lääkevalmisteen annon lopettamisesta ja tarvittaessa annettavasta tukihoidosta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, monoklonaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L04AG03.

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 adheesiomolekyyli 1:n (VCAM-1) ja ligandi osteopontiinin sekä vaihtoehtoisesti silmukoituneen fibronectinidomeenin, yhdistävän segmentin 1 (CS-1) kanssa. Natalitsumabi estää $\alpha 4\beta 7$ -integriinin interaktion limakalvon addressiinisolun adheesiomolekyyli 1:n (MadCAM-1) kanssa. Näiden molekyyli-interaktioiden häirintä estää mononukleaaristen leukosyyttien siirtymisen endoteelin läpi tulehtuneeseen parenkymikudokseen. Natalitsumabi saattaa vaikuttaa myös hillitsemällä sairaan kudoksen tulehdusreaktioita estämällä $\alpha 4$:ää ilmentävien leukosyyttien ja niiden ligandien interaktioita soluväliaineissa ja parenkymisoluuissa. Natalitsumabi saattaa hillitä sairaan kudoksen tulehdusaktiivisuutta ja estää immuunisolujen pääsyä tulehtuneisiin kudoksiin.

MS-taudissa 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 sytokiiniin läsnä ollessa VCAM-1:n vaikutus kuitenkin tehostuu (up-regulation) endoteelisoluissa ja mahdollisesti gliasoluissa tulehduskohtien lähellä. MS-taudin keskushermostotulehduksessa leukosyyttien voimakas tarttuminen ja siirtyminen aivoparenkyymin tapahtuu juuri $\alpha 4\beta 1$:n ja VCAM-1:n, CS-1:n ja osteopontiinin interaktion välityksellä, mikä voi pitää yllä keskushermostokudoksen tulehduskaskadia. $\alpha 4\beta 1$:n molekyylitason interaktioiden salpaus sen kohteissa vähentää aivojen tulehdusaktiivisuutta MS-taudissa ja estää immuunisolujen pääsyä tulehtuneeseen kudokseen vähentäen siten MS-leesioiden muodostumista tai laajenemista.

Kliininen teho

Kliininen AFFIRM-tutkimus

Valmisteen tehoa monoterapiana on selvitetty yhdessä 2 vuotta kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa aaltomaisesti etenevää (relapsoivaa-remittovaa) 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 Tysabri-valmistetta (n = 627) tai lumelääkettä (n = 315) neljän viikon välein siten, että infusioita 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)
Relapsien lukumäärä edeltävien 12 kuukauden aikana, mediaani (vaihteluväli)	1,0 (0–5)	1,0 (0–12)

Taulukko 2. AFFIRM-tutkimus: tärkeimmät piirteet ja tulokset		
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	Rate ratio 0,33 CI _{95%} 0,26; 0,41	
2 vuotta	Rate ratio 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 %
	Hazard ratio 0,58, CI _{95%} 0,43; 0,73, p < 0,001	
Taudin eteneminen, osuus potilaista ¹ (vahvistus 24 viikon kuluttua)	23 %	11 %
	Hazard ratio 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 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 riski (hazard ratio) oli 0,36 (95 % luottamusväli: 0,17; 0,76) p = 0,008. Nämä tulokset saatiin *post hoc* -analyysistä, ja niitä on tulkittava varoen. Tutkimukseenottoa edeltävien relapsien vaikeusasteesta ei ole tietoa.

Tysabri-seurantaohjelma (TOP, IMA-06-02)

Tysabri-seurantaohjelma (TOP, IMA-06-02) oli yksihaarainen monikeskustutkimus, joka aloitettiin vuonna 2007 turvallisuutta ja tehoa koskevien hoitotulosten arvioimiseksi reaali maailmassa Tysabrihoitoa saaneilla MS-potilailla, joista oli potilas seurattavien enintään noin 15 vuoden ajalta. Tutkimuksessa saatiin tietoja 6 319 potilaasta 17 maassa. Näistä potilaista 1 145 potilaan altistus kesti enintään 10 vuotta ja 102 potilaan altistus kesti enintään 15 vuotta.

TOP-ohjelman analyysien turvallisuutta koskevat havainnot olivat yleisesti ottaen yhdenmukaisia natalitsumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. Potilaiden hoitoa edeltävä vuosittainen relapsimäärä pieneni riippumatta aiempien relapsien määrästä, lähtötilanteen EDSS-pisteistä, aiemmasta immunosuppressanttien käytöstä tai ennen natalitsumabihoitoa aloittamista käytettyjen taudinkulkua muuntavien lääkkeiden lukumäärästä. Koko tutkimusjoukossa vuosittainen relapsimäärä 15 vuoden seurannan aikana oli 0,17 (95 %:n luottamusväli: 0,17; 0,18). Natalitsumabihoitoa saaneiden potilaiden keskimääräiset EDSS-pisteet olivat samankaltaiset lähtötilanteesta (3,5; keskihajonta = 1,61) vuoteen 15 asti (3,4; keskihajonta = 1,97).

Yhteensä 5 635 potilasta oli saanut toista taudinkulkua muuntavaa lääkettä ennen natalitsumabihoitoa aloittamista. Potilailla, jotka vaihtoivat beetainterferoni-, glatirameeriasetaatti- tai fingolimodihoidosta, tehoa koskevat hoitotulokset olivat samankaltaiset kuin koko natalitsumabihoitoa saaneessa tutkimusjoukossa.

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 Tysabri-hoitoa laskimoon saavilla potilailla (lääkkeen määräämistä koskeva TOUCH-ohjelma) Yhdysvalloissa tehdyssä etukäteen määrittelyssä, retrospektiivisessä analyysissä PML:n riskiä verrattiin hyväksyttyä 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 hyväksyttyä annostusta ≥ 1 vuoden ajan ennen pidennettyyn antoväliin siirtymistä. Analyysi osoitti, että PML:n riski oli pienempi potilailla, joiden hoidossa noudatettiin pidennettyä antoväliä (riskitiheyksien 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-vuotiaasta 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 laajentuneet T2-leesiot 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 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 laajentuneet T2-leesiot, osuus tutkittavista	4,1 %	4,3 %
T1-hypointensiiviset leesiot, osuus tutkittavista	0,8 %	1,2 %
Gadoliniumilla tehostuvat leesiot, osuus tutkittavista	0,4 %	0,4 %

Taulukko 3. NOVA-tutkimus: tärkeimmät piirteet ja tulokset		
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 %
^a Modifioitu hoitoaikkeen 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), kävelynopeustesti (T25FW), tarkkaavuuden ja tiedonkäsittelyn nopeuden arviointi (SDMT-testi), TSQM-kyselylomake ja lääkärin yleisarvio (CGI). ^b Arvioitu negatiivisella binomiregressiolla, jossa luokituksena käytettiin hoitoa ja kovariaatteina lähtötilanteen painoa (≤ 80 vs. > 80 kg), natalitsumabialtistuksen kestoa lähtötilanteessa (≤ 3 vs. > 3 vuotta) ja aluetta (Pohjois-Amerikka, Iso-Britannia, Eurooppa ja Israel sekä Australia). ^c Havaitut leesiöt 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. * Näiden kahden hoitoryhmän väliseen eroon uusien ja 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. ** Relapsit – kliiniset relapsit määriteltiin uusina tai uusiutuneina neurologisina oireina, joihin ei liittynyt kuumetta tai infektiota ja joiden kesto oli vähintään 24 tuntia.		

5.2 Farmakokinetiikka

Kun MS-potilaille annettiin 300 mg:n natalitsumabiannoksia toistuvasti laskimoon, lääkeaineen 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 (5,59–6,38 l, 95 %:n luottamusväli).

Eliminaatio

Populaation lineaarisen puhdistuman estimaatin mediaani oli 6,08 ml/h (5,75–6,33 ml/h, 95 %:n luottamusväli) ja laskennallisen puoliintumisajan mediaani oli 28,2 vuorokautta. Terminaalisen puoliintumisajan 95. persenttiiliväli 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 dispoitioon. 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 pediatriassa 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 liikkeen 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-integriiniposiitiivisen kasvainsolulinjan jakautumista/sytotoksisuutta arvioivissa kokeissa *in vitro*.

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

Natalitsumabin vaikutuksia lisääntymiseen arvioitiin 5 tutkimuksessa, joista 3 tehtiin marsuilla ja 2 makakeilla. Näistä tutkimuksista ei saatu näyttöä teratogeenisistä vaikutuksista eikä vaikutuksista jälkeläisten kasvuun. Yhdessä marsututkimuksessa poikasten elossaolon havaittiin heikentyneen hieman. Yhdessä apinoilla tehdyssä tutkimuksessa keskenmenojen määrä kaksinkertaistui natalitsumabia 30 mg/kg saaneessa ryhmässä vastaaviin verrokkiryhmiin nähden. Tämä johtui ensimmäisen kohortin hoitoryhmissä havaitusta keskenmenojen suuresta esiintyvyydestä, jota ei havaittu toisessa kohortissa. Missään muussa tutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia keskenmenojen määrään. Tiineillä makakeilla tehdyssä tutkimuksessa ilmeni natalitsumabiin liittyviä sikiömuutoksia, kuten lievää anemiamia, verihiutaleiden määrän laskua, pernan painon nousua sekä maksan ja kateenkorvan painon laskua. Näihin muutoksiin liittyi pernan ekstrapleuralisen hematopoiesin lisääntymistä, kateenkorvan surkastumista ja maksan

hematopoieesin vähenemistä. Myös verihiutaleiden määrä väheni niiden emojen jälkeläisillä, jotka saivat natalitsumabia synnytykseen asti. Näillä jälkeläisillä ei kuitenkaan todettu näyttöä anemiasta. Kaikki muutokset havaittiin ihmisen annosta suuremmilla annoksilla, ja ne korjautuivat natalitsumabin poistuttua elimistöstä.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Yksiemäksinen natriumfosfaatti, monohydraatti
Kaksiemäksinen natriumfosfaatti, heptahydraatti
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80 (E 433)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tysabri 300 mg infuusiokonsentraattia, liuosta varten, ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

4 vuotta

Laimennettu liuos

Laimennetun liuoksen kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 72 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa sekä enintään 30 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste suositellaan käytettäväksi välittömästi, kun se on laimennettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella. Jos laimennettua liuosta ei käytetä välittömästi, se tulee säilyttää 2–8 °C:ssa ja antaa infuusiona 24 tunnin kuluessa laimentamisesta. Käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöohjeet:

- Tarkista ennen laimennusta ja lääkkeenantoa, ettei 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 injektiopullosta irti napsautettava (flip-off) korkki. Pistä neula injektiopulloon kumitulpan keskustan läpi ja vedä ruiskuun 15 ml infuusiokonsentraattia.
- Lisää 15 ml infuusiokonsentraattia 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä. Kääntelee 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 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, huuhto infuusioletku 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionesteellä.
- Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/06/346/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tysabri 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 150 mg natalitsumabia (natalizumab).

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,4 mg polysorbaattia 80 per 1 ml injektionestettä, liuosta (lisätietoja, ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste)

Väritön tai hieman kellertävä, hieman opalisoiva tai opalisoiva liuos, jonka pH on 5,8–6,4 ja osmolaliteetti 114–144 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tysabri-valmistetta käytetään yksinään taudinkulkua muuntavana lääkityksenä aikuisten erittäin aktiivisen relapsoivan-remittoivan multipeliskleroosin (RRMS) hoitoon seuraavissa potilasryhmissä:

- Potilaat, joiden tauti on erittäin aktiivinen huolimatta asianmukaisesti toteutetusta hoitojaksosta vähintään yhdellä taudinkulkua muuntavalla lääkehoidolla (poikkeukset ja tiedot lääkkeettömistä jaksoista ("washout"-jaksoista), ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
- tai
- Potilaat, joilla on vaikea ja nopeasti etenevä relapsoiva-remittoiva multipeliskleroosi (RRMS) eli vuoden sisällä vähintään kaksi toimintakykyä heikentävää relapsia ja aivojen magneettikuvauksessa vähintään yksi gadoliniumilla tehostuva leesio tai T2-leesiokuormituksen huomattava 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. Potilaita on seurattava progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) varhaisten merkkien ja oireiden varalta.

Tätä lääkevalmistetta saaville potilaille tulee antaa potilaan seurantakortti, ja heille on kerrottava lääkevalmisteen riskeistä (ks. myös pakkausselostetta).

Jos lääkkeen antamisesta huolehtii terveydenhuollon ammattilainen erikoissairaanhoidon ulkopuolella, potilas itse tai potilaan hoitaja (ks. jäljempänä), kyseiselle henkilölle on annettava lääkkeen antoa edeltävä tarkistuslista (ks. ohjeistus kohdasta 4.4).

Kahden vuoden hoidon jälkeen potilaille on kerrottava uudelleen hoidon riskeistä, erityisesti PML:n suurentuneesta riskistä, ja heille ja heidän hoitajilleen on kerrottava, mitkä ovat PML:n varhaiset merkit ja oireet.

Yliherkkyyssreaktioiden hoitamiseen ja magneettikuvien ottamiseen tulee olla valmius. Ihonalaisesta lääkemudosta on vain vähän tietoja potilaspopulaatiossa, joka ei ole aiemmin saanut Tysabri-hoitoa (ks. kohta 4.4).

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

Suosittelun annos on 300 mg ihon alle neljän viikon välein. Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 150 mg natalitsumabia, joten potilaalle on annettava kahden esitäytetyn ruiskun sisältö.

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

Tiedot natalitsumabin (laskimoinfuusion) 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).

Uusintahoido

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

Lääkevalmisteen antoreitin mahdollinen muutos on tehtävä neljä viikkoa edellisen annoksen jälkeen.

Erityisryhmät

Läkkäät potilaat

Tätä lääkevalmistetta 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

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja enintään 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1.

Antotapa

Tysabri 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku, on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan injektiona ihon alle (s.c.). Sitä ei ole tarkoitettu annettavaksi infuusiona laskimoon (i.v.)

Potilaalle annetaan kahden esitäytetyn ruiskun sisältö (kokonaisannos 300 mg) peräjälkeen siten, ettei injektioiden välillä ole suurta viivettä. Toinen injektio on annettava viimeistään 30 minuutin kuluttua ensimmäisestä.

Ihonalainen injektio voidaan antaa reiteen, vatsan alueelle (vähintään 6 cm:n etäisyydelle navasta) tai olkavarren takaosaan (vain, jos injektion antaa terveydenhuollon ammattilainen tai potilaan hoitaja). Injektiota ei saa antaa alueelle, jossa on jonkinlaista ihoärsytystä, punoitusta, mustelmia, tulehdusta tai arpia. Kun ruisku poistetaan pistoskohdasta, mätä on vapautettava samalla, kun neula vedetään kohtisuoraan pois ihosta. Kun mätä vapautetaan, neulansuojus siirtyy neulan päälle. Toinen injektio on annettava yli 3 cm:n etäisyydelle ensimmäisen injektion antokohdasta (ks. ohjeet lääkkeen antamisesta pakkausselosteen lopusta).

Natalitsumabilla aiemmin hoitamattomia potilaita on seurattava kuuden ensimmäisen natalitsumabiannoksen yhteydessä injektioiden aikana ja 1 tunnin ajan niiden jälkeen injektioreaktioiden, myös yliherkkyysoireiden, merkkien ja oireiden varalta. Natalitsumabia parhaillaan saavilla vähintään kuusi annosta jo saaneilla potilailla voidaan näiden kuuden ensimmäisen natalitsumabiannoksen antoreitistä riippumatta lyhentää seuraavien ihon alle annettavien injektioiden jälkeistä 1 tunnin seuranta-aikaa tai se voidaan jättää kokonaan pois lääkärin harkinnan mukaan, jos potilaalla ei ole esiintynyt injektio-/infuusioreaktioita.

Lääkkeen antaminen erikoissairaanhoidon ulkopuolella

Natalitsumabi-injektioiden antamista erikoissairaanhoidon ulkopuolella terveydenhuollon ammattilaisen antamana (esim. kotona) voidaan harkita, jos potilas on aiemmin sietänyt hyvin vähintään kuusi natalitsumabiannosta eli potilaalla ei ole esiintynyt yliherkkyysoireita. Injektioiden antamisesta potilaalle erikoissairaanhoidon ulkopuolella tulee päättää erikoislääkärin arvioinnin ja suosituksen perusteella. Terveydenhuollon ammattilaisten pitää tarkkailla progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) varhaisia merkkejä ja oireita (ks. kohdasta 4.4 lisätietoja PML:stä sekä ohjeistusta).

Injektion antajana potilas itse tai potilaan hoitaja

Hoidon toteuttamista siten, että potilas pistää lääkkeen itse tai potilaan hoitaja antaa injektiot, voidaan harkita, jos potilas on aiemmin sietänyt hyvin vähintään kuusi natalitsumabiannosta eli potilaalla ei ole esiintynyt yliherkkyysoireita. Päätös tulee tehdä erikoislääkärin arvioinnin ja suosituksen perusteella.

Potilaan tai hoitajan on annettava vähintään kaksi annosta (kumpikin annos käsittää kaksi injektiota) ihon alle terveydenhuollon ammattilaisen ohjauksessa. Heitä on ohjeistettava lukemaan potilaan seurantakortti ja käymään läpi lääkkeen antoa edeltävä tarkistuslista ennen jokaista annosta. Potilasta tai hoitajaa on kehoitettava tarkkailemaan progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) varhaisia merkkejä ja oireita (ks. kohdasta 4.4 lisätietoja PML:stä sekä ohjeistusta) ja yliherkkyysoireiden ilmetessä lopettamaan lääkkeen anto ja hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon.

Jos hoito on keskeytetty vähintään 3 kuukauden ajaksi, seuraavat kuusi annosta on annettava terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa yliherkkyyssreaktioihin liittyvän huolenaiheen vuoksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys 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 jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Tämän lääkevalmisteiden käyttöön liittyy suurentunut PML:n, JC-viruksen aiheuttaman opportunistisen infektion, riski. Tila saattaa olla hengenvaarallinen tai johtaa vaikeaan invalideutumiseen. 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 jyväissoluneuronopatiaa (GCN), jota on raportoitu tätä lääkevalmistetta saaneilla potilailla. JC-viruksen aiheuttaman jyväissoluneuronopatian oireet ovat samankaltaiset kuin PML:n oireet (eli pikkuaivo-oireyhtymä).

Seuraavat tekijät suurentavat PML:n riskiä:

- JC-virusvasta-aineet elimistössä
- hoidon kesto, varsinkin jos se ylittää 2 vuotta; kahden vuoden hoidon jälkeen kaikille potilaille on kerrottava uudelleen 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 tällä lääkevalmisteella yli 2 vuotta **ja** jotka ovat saaneet aiemmin immunosuppressiivista hoitoa), on merkitsevästi suurentunut PML:n riski.

Natalitsumabihoitoa saaneiden potilaiden, joilla on JC-virusvasta-aineita ja jotka eivät ole aiemmin saaneet immunosuppressiivista hoitoa, JC-virusvasta-aineesteen (indeksi) 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 hyväksyttyyn antoväliin verrattuna. Pidennetyn antovälin käyttäminen edellyttää varovaisuutta, koska pidennetyn antovälin tehoa ei ole varmistettu, eikä siihen liittyvää hyöty-riskisuhdetta toistaiseksi tunneta (ks. kohta 5.1). PML:n riskin pieneminen perustuu laskimonsisäisestä antoreitistä saatuihin tietoihin. Tällaisen pidennetyn antovälin turvallisuudesta ja tehosta ihonalaista antoreittiä käytettäessä ei ole saatavilla kliinisiä tietoja. Lisätietoja, ks. Tiedote ja hoito-ohje lääkäreille.

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

JC-virusvasta-ainetesti

JC-virusvasta-ainetesti antaa lisätietoa 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 testitulos. Jos potilaan JC-virusvasta-ainetestin tulos on negatiivinen, määrittäminen suositellaan tekemään 6 kuukauden välein. Jos potilaan JC-virusvasta-aineindeksi on pieni eikä potilas ole saanut aiemmin immunosuppressiivista hoitoa, määrittäminen suositellaan tekemään 6 kuukauden välein sen jälkeen kun potilas on saanut lääkevalmistetta 2 vuotta.

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

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 indeksiarvon ollessa enintään 0,9 ja se suurenee merkittävästi yli 1,5:n arvoilla, jos potilas on saanut hoitoa tällä lääkevalmisteella yli 2 vuotta (ks. lisätietoja Tiedote ja hoito-ohje lääkäreille).

PML on otettava huomioon erotusdiagnostiikassa, jos natalitsumabia saavalla MS-tautipotilaalla on neurologisia oireita ja/tai uusia aivoleesioita magneettikuvassa. Magneettikuvan ja aivo-selkäydinnesteestä havaitun JC-viruksen DNA:n perusteella diagnosoituja oireettomia PML-tapauksia on raportoitu.

Lisätietoa PML:n riskin hallinnasta natalitsumabihoidon 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.

Erikoislääkärin 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 selvyttä 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).

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

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

Jos potilaalle kehittyy PML, tämän lääkevalmisteen käyttö on lopetettava pysyvästi.

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

Natalitsumabihoidoa 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 tätä lääkevalmistetta 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 toipuessa PML:stä (ks. lisätietoja Tiedote ja hoito-ohje lääkäreille -tietopaketista).

Infektiot, muut opportunistiset infektiot mukaan lukien

Tämän lääkevalmisteen käytön yhteydessä on ilmoitettu muita opportunistisia infektoita 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 tätä lääkevalmistetta 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 retinane kroosi (ARN) on herpesryhmän virusten (esim. *Varicella zoster* -viruksen) aiheuttama harvinainen, fulminantti verkkokalvon virusinfektio. ARN:ää on havaittu tätä lääkevalmistetta 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 Tysabri-hoitoa 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 kehittyä 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 kehittyä jokin infektio, häntä tulee neuvoa kertomaan tämän lääkevalmisteen käytöstä lääkärilleen.

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

Terveystenhuollon ammattilaisten, jotka antavat natalitsumabia injektiona ihon alle erikoissairaanhoidon ulkopuolella (esim. kotona), on ennen valmisteen jokaista antokertaa käytävä läpi lääkkeen antoa edeltävä tarkistuslista kunkin potilaan osalta. Jos lääkkeen antamisesta huolehtii potilas itse tai potilaan hoitaja, heitä on ohjeistettava käymään läpi lääkkeen antoa edeltävä tarkistuslista ennen jokaista annosta.

Yliherkkyys

Tämän lääkevalmisteen käyttöön on liittynyt yliherkkyysreaktioita, myös vakavia systeemisiä reaktioita annettaessa valmiste infuusiona laskimoon (ks. kohta 4.8).

Nämä reaktiot ilmenivät yleensä tunnin kuluessa lääkkeen antamisesta. Yliherkkyysreaktioiden riski oli suurimmillaan ensimmäisten infuusioiden yhteydessä ja potilailla, jotka saivat uudelleen hoitoa lyhyen hoitajakson (yksi tai kaksi infuusiota) ja sitä seuranneen pitkän (vähintään 3 kuukautta kestäneen) tauon jälkeen. Yliherkkyysreaktioiden riski on kuitenkin otettava huomioon jokaisen antokerran kohdalla.

Potilaita on seurattava ihon alle annettavien injektioiden aikana ja 1 tunnin ajan niiden jälkeen injektioireaktioiden, myös yliherkkyysreaktioiden, merkkien ja oireiden varalta (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Yliherkkyysreaktioiden hoitovalmiuden tulee olla saatavilla. Jos lääkkeen antamisesta huolehtii potilas

itse tai potilaan hoitaja, heille on kerrottava yliherkkyyssreaktioiden merkeistä ja oireista. Potilasta tai potilaan hoitajaa tulee ohjeistaa, että yliherkkyyssreaktion ilmetessä lääkkeen anto on lopetettava ja hakeuduttava välittömästi lääkärinhoitoon.

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

Jos potilaalle kehittyy yliherkkyyssreaktio, natalitsumabihoito on lopetettava pysyvästi.

Ihonalaisesta lääkemudosta on vain vähän tietoja potilaspopulaatiossa, joka ei ole aiemmin saanut Tysabri-hoitoa (ks. kohta 5.1).

Samanaikaiset immunosuppressiiviset hoidot

Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa muiden immunosuppressiivisten ja antineoplastisten hoitojen yhteydessä ei ole täysin osoitettu. Näiden lääkevalmisteiden 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.

Tiedot havainnoivasta tutkimuksesta osoittivat, ettei PML:n riski ollut suurentunut potilasryhmässä, joka vaihtoi natalitsumabiin fingolimodista, dimetyylifumaraatista tai teriflunomidista, verrattuna joko beetainterferonista tai glatirameeriasetaatista vaihtaneeseen potilasryhmään.

Natalitsumabin turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joiden lääkitys on vaihdettu tähän lääkevalmisteeseen muista taudinkulkua muuntavista lääkkeistä kuin beetainterferonista, glatirameeriasetaatista, fingolimodista, dimetyylifumaraatista ja teriflunomidista. Ei tiedetä, onko potilailla, joiden muu hoito vaihdetaan natalitsumabiin, suurempi PML:n riski kuin potilailla, jotka vaihtavat natalitsumabiin edellä mainituista taudinkulkua muuntavista lääkkeistä. Siksi näitä potilaita tulee seurata tavallista tiheämmin (eli samoin kuin potilaita, joiden lääkitys vaihdetaan immunosuppressanteista natalitsumabiin).

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 lääkevalmisteeseen, toisen lääkkeen puoliintumisaika ja vaikutustapa on huomioitava, jotta vältetään summautuvalla immuunivaikutukselta ja minimoidaan taudin uudelleen aktivoitumisen riski. Täydellistä verenkuvaa (mukaan lukien lymfosyytit) suositellaan ennen hoidon aloittamista, jotta varmistutaan, 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. Summautuvien immuunivaikutusten mahdollisuuden vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun potilaan lääkitys vaihdetaan teriflunomidista tähän lääkevalmisteeseen.

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

Immunogeenisuus

Taudin pahenemisvaiheet tai injektioon 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 tämän lääkevalmisteen tehoa huomattavasti ja lisäävät yliherkkyyksireaktioiden esiintyvyyttä (ks. kohta 4.8).

Potilailla, jotka ovat saaneet lyhyen hoitojakson tätä lääkevalmistetta ja olleet sitten pitkään hoidotta, on suurempi riski anti-natalitsumabi-vasta-aineiden kehittymiselle ja/tai yliherkkyyksireaktioille, kun hoito aloitetaan uudelleen. Tästä syystä on tehtävä vasta-ainemääritykset ja jos myös aikaisintaan 6 viikon kuluttua tehtävien uusintatestien tulokset ovat positiiviset, natalitsumabihoitoa 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. lymfosyyttiärvon nousu) kestävät noin 12 viikkoa viimeisen annoksen jälkeen. Muiden hoitojen aloittaminen tämän välivaiheen aikana tarkoittaa myös samanaikaista natalitsumabialtistusta. Kliinisissä tutkimuksissa tämänpituisen altistukseen ei liittynyt turvallisuusriskejä, kun potilaat saivat samanaikaisesti interferonin ja glatirameeriasetaatin kaltaisia lääkevalmisteita. MS-potilaiden samanaikaisesta altistumisesta immunosuppressanteille ei ole saatavana tietoa. Näiden lääkevalmisteiden käyttö pian natalitsumabihoidon lopettamisen jälkeen saattaa johtaa additiiviseen immunosuppressiiviseen vaikutukseen. Huolellinen tapauskohtainen harkinta on tarpeen, ja hoitovapaajakso (wash-out period) natalitsumabin käytössä voi olla aiheellinen. Relapsien hoitoon käytettäviin lyhytkestoisiin steroidikuureihin ei kliinisissä tutkimuksissa liittynyt infektioiden esiintyvyyden lisääntymistä.

Polysorbaatti 80 (E 433) -pitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,4 mg polysorbaattia 80 per esitäytetty ruisku, joka vastaa 0,8 mg:aa/annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos (300 mg natalitsumabia) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 merkitsevää eroa ja neoantigeeni (keyhole limpet haemocyanin, KLH) aiheutti vain vähän hitaamman ja heikomman humoraalisen immuunivasteen, kun tätä lääkevalmistetta 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 valmisteeseen markkinoille tulon jälkeen sekä saatavissa oleva kirjallisuus eivät viittaa siihen, että altistus tälle lääkevalmisteelle vaikuttaisi raskauden lopputulokseen.

Prospektiivisessa Tysabri-raskausrekisterissä oli tiedot 355 raskaudesta, joiden lopputuloksesta oli tieto saatavissa. 316 lasta syntyi elävänä ja näistä 29:llä raportoitiin synnynnäinen poikkeavuus. Näistä 29:stä poikkeavuudesta kuusitoista luokiteltiin vakaviksi. Poikkeavuuksien lukumäärä vastaa muissa MS-potilaiden raskausrekistereissä raportoitujen poikkeavuuksien määrää. Mistään tietäntyyppisistä synnynnäisistä poikkeavuuksista tämän lääkevalmisteen 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 valmisteeseen markkinoille tulon jälkeen trombosytopeniaa ja anemiasia. Verihiutaleiden määrän, hemoglobiinipitoisuuden ja hematokriitin seuranta on suositeltavaa natalitsumabille raskauden aikana altistuneille naisille syntyneillä vastasyntyneillä.

Tätä lääkevalmistetta 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

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Ihon alle annetun natalitsumabin turvallisuusprofiilin todettiin vastaavan laskimoon annetun natalitsumabin tiedossa olevaa turvallisuusprofiilia pistoskohdan kipua lukuun ottamatta. Pistoskohdan kipu oli yleistä; sitä esiintyi 4 %:lla (3/71) tutkittavista, jotka saivat 300 mg natalitsumabia ihon alle neljän viikon välein.

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa 1 617 MS-potilaalla, jotka saivat natalitsumabihoitoa (infuusiona laskimoon) 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 (lumlääke: 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- elinjärjestelmä- luokka	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 jyväsoluneuropatia Herpesviruksen aiheuttama kuolioituva retinopatia
<i>Veri ja imukudos</i>		Anemia	Trombosytopenia, Immunologinen trombosytopenia (ITP) Eosinofilia	Hemolyyttinen anemia Tumalliset punasolut	
<i>Immuunijärjestelmä</i>		Yliherkkyys	Anafylaktinen reaktio Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä		
<i>Hermosto</i>	Huimaus Päänsärky				
<i>Verisuonisto</i>		Punastuminen			
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Hengenahdistus			
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Pahoinvointi	Oksentelu			
<i>Maksa ja sappi</i>				Hyperbilirubinemia	Maksavaurio

MedDRA- elinjärjestelmä- luokka	Haittavaikutusten esiintyvyys				
	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>	<i>Tuntematon</i>
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>		Kutina Ihottuma Nokkos- ihottuma		Angioedeema	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Nivelkipu				
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Väsymys	Kuume Vilunväreet Infuusio- kohdan reaktio Pistoskohdan reaktio	Kasvojen turvotus		
<i>Tutkimukset</i>		Suurentuneet maksa- entsyymi- arvot Lääkevasta- aineiden muodostu- minen			
<i>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</i>	Infuusioon liittyvä reaktio				

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyyssreaktiot

Yliherkkyyssreaktiot ilmenivät yleensä tunnin kuluessa injektioiden antamisesta ihon alle. DELIVER- ja REFINE-tutkimuksissa analysoidun potilaiden lukumäärä oli pieni (ks. kohta 5.1).

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

Immunogeenisuus

Kaksi vuotta kestäneissä MS-potilailla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa natalitsumabia annettiin laskimoon, natalitsumabivasta-aineita todettiin 10 %:lla potilaista. Pysyviä natalitsumabivasta-aineita (yksi positiivinen testitulos, joka on toistettavissa aikaisintaan 6 viikon kuluttua tehtävässä uusintatestauksessa) kehittyi noin 6 %:lle potilaista. Vasta-aineita havaittiin vain kerran 4 %:lla potilaista. Pysyvien vasta-aineiden kehittymiseen liittyi natalitsumabin tehon huomattava heikkeneminen ja yliherkkyyssreaktioiden esiintyvyyden lisääntyminen. Muita infuusioon liittyviä reaktioita, jotka ovat yhteydessä pysyviin vasta-aineisiin, olivat jäykkyys, pahoinvointi, oksentelu ja punastuminen (ks. kohta 4.4). 32 viikkoa kestäneessä DELIVER-tutkimuksessa, johon osallistuneet MS-potilaat eivät

olleet saaneet aiemmin natalitsumabia, pysyviä natalitsumabivasta-aineita kehittyi yhdelle (4 %) niistä 26 tutkittavasta, jotka saivat natalitsumabia ihon alle. Lisäksi vasta-aineita havaittiin vain kerran 5 tutkittavalla (19 %). 60 viikkoa kestäneessä MS-potilailla tehdyssä REFINE-tutkimuksessa lääkevasta-aineita ei havaittu tutkimuksen aikana yhdelläkään niistä tutkittavista (136 tutkittavaa), jotka siirtyivät laskimoon annettavasta natalitsumabista ihon alle annettavaan natalitsumabiin (ks. kohta 5.1).

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 yliherkkyyssreaktioiden 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- (laskimoon) 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 (laskimoon annettavalla valmistemuodolla) herpesinfektiota (*Varicella zoster* -virus, *Herpes simplex* -virus) esiintyi hieman useammin natalitsumabiryhmissä 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 tätä lääkevalmistetta saavilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa havaittu akuuttia retinaneuroosia (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 väkeään heikkenemiseen tai jopa kuolemaan (ks. kohta 4.4). JC-viruksen aiheuttamaa jyväissoluneuronopatiaa on havaittu tämän lääkevalmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. JC-viruksen aiheuttaman jyväissoluneuronopatian oireet ovat samankaltaisia PML:n oireiden kanssa.

Maksa

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

Anemia ja hemolyyttinen anemia

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

Vaikutus laboratoriotuloksiin

MS-potilailla tehdyissä kaksivuotuisissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa natalitsumabihoito lisäsi verenkierrassa olevien lymfosyyttien, monosyyttien, eosinofiilien, basofiilien ja tumallisten punasolujen määrää. Neutrofiiliarvojen nousua ei havaittu. Lymfosyytti-, monosyytti-, eosinofiili- ja basofiiliarvot nousivat 35–140 % lähtöarvoista yksittäisten solutyyppejen osalta, mutta laskimoon infuusiona annettaessa keskimääräiset soluarvot pysyivät normaaliarvojen sisäpuolella. Tämän lääkevalmisteen käytön aikana havaittiin lievää hemoglobiiniarvon laskua (keskimääräinen lasku 0,6 g/dl), hematokriitin laskua (keskimääräinen lasku 2 %) ja punasoluarvon laskua (keskimääräinen lasku $0,1 \times 10^6/l$). Kaikki veriarvot palautuivat hoitoa edeltäneelle tasolle yleensä 16 viikon kuluessa viimeisestä lääkeannoksesta, eikä muutoksiin liittynyt kliinisiä oireita. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu myös eosinofiliaa (eosinofiilimäärä $> 1\,500/mm^3$) ilman kliinisiä oireita. Kun 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 käsittävässä aineistossa (ks. myös kohta 5.1). Kyseisessä rajallisessa aineistossa ei tässä potilasryhmässä havaittu uusia turvallisuussignaaleja. Meta-analyysissä raportoitiin yksi herpesmeningiittitapaus. PML-tapauksia ei ilmennyt meta-analyysissä, mutta PML:aa on raportoitu natalitsumabihoitoa saaneilla pediatrisilla potilailla markkinoille tulon jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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, monoklonaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L04AG03.

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 adheesiomolekyyli 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 adheesiomolekyyli 1:n (MadCAM-1) kanssa. Näiden molekyyli-interaktioiden häirintä estää mononukleaaristen leukosyyttien siirtymisen endoteelin läpi tulehtuneeseen parenkymikudokseen. Natalitsumabi saattaa vaikuttaa myös hillitsemällä sairaan kudoksen tulehdusreaktioita estämällä $\alpha 4$:ää ilmentävien leukosyyttien ja niiden ligandien interaktioita soluväliaineissa ja parenkymisoluisissa. 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 ilmennyt aivoparenkymissä. Proinflammatoristen sytokiiniin läsnä ollessa VCAM-1:n vaikutus kuitenkin tehostuu (up-regulation) endoteelisoluissa ja mahdollisesti gliasoluissa tulehduskohtien lähellä. MS-taudin keskushermostotulehduksessa leukosyyttien voimakas tarttuminen ja siirtyminen aivoparenkymiin tapahtuu juuri $\alpha 4\beta 1$:n ja VCAM-1:n, CS-1:n ja osteopontiinin interaktion välityksellä, mikä voi pitää yllä keskushermostokudoksen tulehduskaskadia. $\alpha 4\beta 1$:n molekyylitason interaktioiden salpaus sen kohteissa vähentää aivojen tulehdusaktiivisuutta MS-taudissa ja estää immuunisolujen pääsyä tulehtuneeseen kudokseen vähentäen siten MS-leesioiden muodostumista tai laajenemista.

Natalitsumabin $\alpha 4\beta 1$ -integriiniin sitoutumisen EC50-arvo on populaatiofarmakokineettis-farmakodynaamisen mallin perusteella arviolta 2,04 mg/l. $\alpha 4\beta 1$ -integriiniin sitoutumisessa ei ollut eroja, kun natalitsumabiannos 300 mg annettiin neljän viikon välein ihon alle tai laskimoon. Keskimääräinen farmakodynamiikka (mononukleaarisia lymfositteja koskeva alfa-4-saturaatio) oli samankaltainen 6 viikon välein ja 4 viikon välein laskimoon annettavassa hoidossa. Ero keskimääräisessä alfa-4-saturaatioprosentissa oli 9–16 %.

Kliininen teho

Seuraavassa esitetään antoreittien laskimoon ja ihon alle farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan samankaltaisuuksiin perustuvat tehoa koskevat tiedot laskimoinfuusioista sekä potilaista, jotka saivat valmistetta injektiona ihon alle.

Kliininen AFFIRM-tutkimus

Valmisteen tehoa laskimoinfuusiona annettuna monoterapiana on selvitetty yhdessä 2 vuotta kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa aaltomaisesti etenevää (relapsoivaa-remittovaa) 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)
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	Rate ratio 0,33 CI _{95%} 0,26; 0,41	
2 vuotta	Rate ratio 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 %
	Hazard ratio 0,58, CI _{95%} 0,43; 0,73, p < 0,001	
Taudin eteneminen, osuus potilaista ¹ (vahvistus 24 viikon kuluttua)	23 %	11 %
	Hazard ratio 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 laajentuneiden T2-hyperintensiivisten leesioiden lukumäärän keskiarvo	11,0	1,9 (p < 0,001)

Taulukko 2. AFFIRM-tutkimus: tärkeimmät piirteet ja tulokset		
T1-hypointensiivisten leesioden lukumäärän keskiarvo	4,6	1,1 (p < 0,001)
Gd-tehostuvien leesioden 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+ lesio), vuotuinen relapsimäärä oli natalitsumabihoitoa saaneilla potilailla 0,282 (n = 148) ja lumehoitoa saaneilla potilailla 1,455 (n = 61) (p < 0,001). Toimintakyvyn heikkenemisen riski (hazard ratio) oli 0,36 (95 % luottamusväli: 0,17; 0,76) p = 0,008. Nämä tulokset saatiin *post hoc* -analyysistä, ja niitä on tulkittava varoen. Tutkimukseenottoa edeltävien relapsien vaikeusasteesta ei ole tietoa.

Tysabri-seurantaohjelma (TOP, IMA-06-02)

Tysabri-seurantaohjelma (TOP, IMA-06-02) oli yksihaarainen monikeskustutkimus, joka aloitettiin vuonna 2007 turvallisuutta ja tehoa koskevien hoitotulosten arvioimiseksi reaaliaikaisessa Tysabri-hoitoa saaneilla MS-potilailla, joista oli potilas seuranta-aikaa enintään noin 15 vuoden ajalta. Tutkimuksessa saatiin tietoja 6 319 potilaasta 17 maassa. Näistä potilaista 1 145 potilaan altistus kesti enintään 10 vuotta ja 102 potilaan altistus kesti enintään 15 vuotta.

TOP-ohjelman analyysien turvallisuutta koskevat havainnot olivat yleisesti ottaen yhdenmukaisia natalitsumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. Potilaiden hoitoa edeltävä vuosittainen relapsimäärä pieneni riippumatta aiempien relapsien määrästä, lähtötilanteen EDSS-pisteistä, aiemmasta immunosuppressanttien käytöstä tai ennen natalitsumabihoidon aloittamista käytettyjen taudinkulkua muuntavien lääkkeiden lukumäärästä. Koko tutkimusjoukossa vuosittainen relapsimäärä 15 vuoden seurannan aikana oli 0,17 (95 %:n luottamusväli: 0,17; 0,18). Natalitsumabihoitoa saaneiden potilaiden keskimääräiset EDSS-pisteet olivat samankaltaiset lähtötilanteesta (3,5; keskihajonta = 1,61) vuoteen 15 asti (3,4; keskihajonta = 1,97).

Yhteensä 5 635 potilasta oli saanut toista taudinkulkua muuntavaa lääkettä ennen natalitsumabihoidon aloittamista. Potilailla, jotka vaihtoivat beetainterferoni-, glatirameeriasetaatti- tai fingolimodihoidosta, tehoa koskevat hoitotulokset olivat samankaltaiset kuin koko natalitsumabihoitoa saaneessa tutkimusjoukossa.

Pediatriset potilaat

Natalitsumabihoitoa valmisteen markkinoille tulon jälkeen saaneilta 621 pediatriselta MS-potilalta (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 Tysabri-hoitoa laskimoon saavilla potilailla (lääkkeen määräämistä koskeva TOUCH-ohjelma) Yhdysvalloissa tehdyssä etukäteen määritellyssä, retrospektiivisessä analyysissä PML:n riskiä verrattiin hyväksyttyä 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 hyväksyttyä annostusta ≥ 1 vuoden ajan ennen pidennettyyn antoväliin siirtymistä. Analyysi osoitti, että PML:n riski oli pienempi potilailla, joiden hoidossa noudatettiin pidennettyä antoväliä (riskitiheyksien suhde [hazard ratio] = 0,06; 95 %:n luottamusväli = 0,01–0,22). Tämän lääkevalmisteen tehoa ei ole varmistettu pidennetyllä antovälillä annettuna, eikä pidennetyn antovälin hyöty-riskisuhdetta siksi tunneta (ks. kohta 4.4).

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.

Tällaisen pidennetyn antovälin turvallisuudesta tai tehosta ihonalaista antoreittiä käytettäessä ei ole kliinisiä tietoja saatavilla.

Kliininen REFINE-tutkimus (ihon alle annettava valmistemuoto, natalitsumabilla esihoidettu populaatio [infuusio laskimoon] vähintään 12 kuukauden ajan)

Ihon alle annostelua arvioitiin satunnaistetussa, sokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä faasin 2 tutkimuksessa (REFINE), jossa selvitettiin natalitsumabin useiden anto-ohjelmien (300 mg laskimoon 4 viikon välein, 300 mg ihon alle 4 viikon välein, 300 mg laskimoon 12 viikon välein, 300 mg ihon alle 12 viikon välein, 150 mg laskimoon 12 viikon välein ja 150 mg ihon alle 12 viikon välein) turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa relapsoivaa-remittoivaa MS-tautia sairastavilla aikuisilla tutkittavilla (n = 290) 60 viikon jakson ajan. Tutkittavat olivat saaneet natalitsumabia vähintään 12 kuukauden ajan, eikä heillä ollut esiintynyt relapseja 12 kuukauteen ennen satunnaistamista. Tämän tutkimuksen ensisijainen tavoite oli selvittää useiden natalitsumabin anto-ohjelmien vaikutuksia taudin aktiivisuuteen ja turvallisuuteen RRMS-potilailla. Tämän tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli magneettikuvauksella todettujen yhdistettyjen aktiivisten leesioden (combined active lesions, CUA) kumulatiivinen lukumäärä (uudet Gd⁺-leesioiden aivojen magneettikuvauksessa ja uudet tai suurentuneet T2-hyperintensiiviset leesiot, joihin ei liity gadoliniumilla tehostumista T1-painotetuissa kuvauksissa, yhteensä). Yhdistettyjä aktiivisia leesioita oli 300 mg ihon alle 4 viikon välein saaneilla tutkittavilla keskimäärin vähän (0,02) ja määrä oli verrannollinen tutkittavilla, jotka saivat 300 mg laskimoon 4 viikon välein (0,23). Yhdistettyjä aktiivisia leesioita oli merkittävästi enemmän lääkettä 12 viikon välein saaneissa hoitoryhmissä kuin lääkettä 4 viikon välein saaneissa hoitoryhmissä, minkä vuoksi lääkitystä 12 viikon välein saaneiden ryhmien hoito keskeytettiin ennenaikaisesti. Tämän tutkimuksen eksploratiivisen luonteen vuoksi virallisia tehon vertailuja ei tehty.

Kliininen DELIVER-tutkimus (ihon alle annettava valmistemuoto, populaatio, joka ei ollut aiemmin saanut natalitsumabihoitoa)

Ihon alle annettavan natalitsumabin tehoa ja turvallisuutta MS-potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet natalitsumabihoitoa, arvioitiin faasin 1 satunnaistetussa, avoimessa, vaihtelevilla annoksilla tehdyssä tutkimuksessa (DELIVER). Ihon alle annettavaa hoitoa saaviin ryhmiin otettiin 12 tutkittavaa, joilla oli relapsoiva-remittoiva MS-tauti, ja 14 tutkittavaa, joilla oli toissijaisesti etenevä MS-tauti. Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata yksittäisten ihonalaisesti tai lihakseen annosteltavien 300 mg:n natalitsumabiannosten farmakokinetiikkaa (PK) ja farmakodynaamiikkaa (PD) laskimoon infuusiona annettavien natalitsumabin 300 mg:n annosten farmakokinetiikkaan ja farmakodynaamiikkaan potilailla, joilla on multipeliskleroosi (MS). Toissijaisia tavoitteita olivat toistettujen ihonalaisesti ja lihakseen annosteltavien natalitsumabiannosten turvallisuuden, siedettävyyden ja immunogeenisuuden tutkiminen. Tässä tutkimuksessa eksploratiivinen päätetapahtuma oli uusien Gd⁺-leesioiden lukumäärä aivojen magneettikuvauksessa lähtötilanteen ja viikon 32 välisenä aikana. Yhdelläkään natalitsumabia saaneella

tutkittavalla ei todettu Gd+-leesioita lähtötilanteen jälkeen taudin vaiheesta (relapsoiva-remittoiva MS-tauti tai toissijaisesti etenevä MS-tauti), määrätystä antoreitistä tai lähtötilanteesta olleista Gd+-leesioista riippumatta. RRMS- ja sekundaarisesti etenevien MS-populaatioiden joukossa 2 potilasta ryhmässä, joka sai natalitsumabia 300 mg:n ihonalaisena annoksena, sai relapseja, ja 3 potilasta sai relapseja ryhmässä, joka sai natalitsumabia 300 mg:n infuusiona laskimoon. Pienet otoskoot ja potilaiden välinen ja potilaiden sisäinen vaihtelu estivät mielekkäät tehon vertailut ryhmien välillä.

5.2 Farmakokinetiikka

Ihon alle annetun natalitsumabin farmakokinetiikkaa arvioitiin kahdessa tutkimuksessa. DELIVER oli faasin 1 satunnaistettu, avoin, vaihtelevilla annoksilla tehty tutkimus, jossa ihon alle ja lihakseen annetun natalitsumabin farmakokinetiikkaa arvioitiin MS-tautia (relapsoiva-remittoiva MS-tauti tai toissijaisesti etenevä MS-tauti) sairastavilla potilailla (n = 76) (REFINE-tutkimuksen kuvaus, ks. kohta 5.1).

Päivitetty populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 11 tutkimuksesta (joissa käytettiin ihon alle ja laskimoon annettavaa natalitsumabia) ja tiedoista, jotka perustuivat sarjoina otettujen farmakokineettisten näytteiden alan tavanomaisilla määrittelyillä tehtyihin mittauksiin. Analyysissä oli mukana yli 1 286 tutkittavaa, jotka saivat annoksia 1–6 mg/kg ja vakioannoksia 150/300 mg.

Imeytyminen

Ihon alle annon jälkeen imeytyminen pistoskohdasta systeemiseen verenkiertoon noudatti ensimmäisen asteen imeytymismallia, jossa viiveen arvioitiin olevan 3 tuntia. Kovariaatteja ei tunnistettu.

Natalitsumabin biologinen hyötyosuus ihon alle annon jälkeen oli päivitetyn populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan arvioituna 84 %. Kun ihon alle oli annettu 300 mg natalitsumabia, huippuarvot ($C_{\max}$) saavutettiin noin 1 viikon aikana ($t_{\max}$: 5,8 vuorokautta, vaihteluväli 2–7,9 vuorokautta).

Keskimääräinen $C_{\max}$ RRMS-potilailla oli 35,44 µg/ml (vaihteluväli 22,0–47,8 µg/ml), joka oli 33 % huippuarvoista, jotka saatiin laskimoon annon jälkeen.

Kun useita 300 mg:n annoksia annettiin ihon alle 4 viikon välein, pienimmät pitoisuudet (C_{trough}) olivat verrattavissa 300 mg:n annoksiin, jotka annettiin laskimoon 4 viikon välein. Ennustettu aika vakaan tilan saavuttamiseen oli noin 24 viikkoa. Sekä laskimoon että ihon alle (4 viikon välein) annetun natalitsumabin C_{trough} -arvot johtivat samankaltaiseen sitoutumiseen $\alpha 4\beta 1$ -integriiniin.

Jakautuminen

Sekä laskimonsisäisen että ihonalaisen antoreitin farmakokineettiset parametrit (puhdistuma, V_{ss} ja $t_{1/2}$) ja kovariaatit olivat samat kuin päivitettyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä on kuvattu.

Vakaan tilan jakautumistilavuuden mediaani oli 5,58 l (5,27–5,92 l, 95 %:n luottamusväli).

Eliminaatio

Populaation lineaarisen puhdistuman estimaatin mediaani oli 6,21 ml/h (5,60–6,70 ml/h, 95 %:n luottamusväli) ja laskennallisen puoliintumisajan mediaani oli 26,8 vuorokautta. Terminaalisen puoliintumisajan 95. persentiiliväli oli 11,6–46,2 vuorokautta.

1 286 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 disposition. Natalitsumabin puhdistuma suureni painon myötä ei-lineaarisesti siten, että

+/-43 %:n muutos painossa aiheutti vain -38 % – 36 %:n muutoksen puhdistumassa. Pysyvät natalitsumabivasta-aineet suurensivat natalitsumabin puhdistuman noin 2,54-kertaiseksi. Tämä vastaa seerumin natalitsumabipitoisuuksien pienenemistä, jota on havaittu niillä potilailla, joille on kehittynyt pysyviä vasta-aineita.

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-integriiniposiitiivisen kasvainsolulinjan jakautumista/sytotoksisuutta arvioivissa kokeissa *in vitro*.

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Yksiemäksinen natriumfosfaatti, monohydraatti
Kaksiemäksinen natriumfosfaatti, heptahydraatti
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80 (E 433)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa. (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Esitäytettyjä ruiskuja voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) yhteensä enintään 24 tuntia, johon luetaan mukaan aika, jonka ruiskun annetaan lämmetä huoneenlämpöön ennen lääkkeen antoa. Ruiskut voidaan laittaa takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen etiketissä ja kotelossa mainittua viimeistä käyttöpäivämäärää. Jääkaapista poistamisen päivämäärä ja kellonaika on merkittävä koteloon. Ruiskut on hävitettävä, jos ne ovat olleet poissa jääkaapista yli 24 tunnin ajan. Älä käytä esitäytettyjen ruiskujen lämmittämiseen mitään ulkoisia lämmönlähteitä, kuten kuumaa vettä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Jokainen esitäytetty ruisku koostuu 1 ml liuosta sisältävästä lasisesta (tyypin 1A lasia) esitäytetystä ruiskusta, jossa on kumitulppa ja termoplastinen jäykkä suojakorkki. Ruiskuun on kiinnitetty valmiiksi 27 G:n neula. Jokaisessa esitäytetyssä ruiskussa on neulansuojusjärjestelmä, joka peittää neulan automaattisesti, kun mäntä painetaan pohjaan.

Pakkauskoko: kotelossa kaksi esitäytettyä ruiskua.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/06/346/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. kesäkuuta 2006

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. huhtikuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

Biogen MA Inc.
5000 Davis Drive
Morrisville
North Carolina 27560
Yhdysvallat

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Bioteck Allé 1
DK-3400 Hillerød
Tanska

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 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 sovittujen 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 Tysabri-hoitoa saavia potilaita tällä hetkellä kussakin maassa seurataan, myyntiluvan haltijan on neuvoteltava ja sovittava kunkin maan kansallisten viranomaisten kanssa, miten seurantaan voisi tarpeen mukaan parantaa entisestään (esim. rekisterien tai markkinoilla olevan valmisteiden seurantatutkimusten avulla). Myyntiluvan haltijan on toteutettava kansallisten 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 Tysabri-valmiste on markkinoilla, että kaikki terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat/hoitajat, joiden odotetaan määräävän/käyttävän Tysabri-valmistetta, saavat alla luetellut koulutusmateriaalit. Myyntiluvan haltijan on ennen koulutusmateriaalien käyttöönottoa sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalien sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintäkanavista, jakelutavoista ja kaikista muista ohjelman näkökohdista.

- koulutusmateriaalit terveydenhuollon ammattilaisille:
 - valmisteyhteenvedo
 - tiedote ja hoito-ohje lääkäreille
 - terveydenhuollon ammattilaisille, jotka antavat Tysabri-valmisteen ihon alle erikoissairaanhoidon ulkopuolella:
 - lääkkeen antoa edeltävä tarkistuslista
 - täydentävät tiedot terveydenhuollon ammattilaisille
- potilaan tietopaketti:
 - pakkausseloste
 - potilaan seurantakortti
 - hoidon aloittamis- ja jatkamislomakkeet
 - hoidon lopettamislomake
 - potilaille ja potilaiden hoitajille, jotka antavat Tysabri-valmistetta ihon alle: lääkkeen antoa edeltävä tarkistuslista.

Näistä koulutusmateriaaleista täytyy ilmetä seuraavat seikat:

Tiedote ja hoito-ohje lääkärille:

- Taustatiedot epätyypillisten/opportunististen infektioiden, erityisesti PML:n, suurentuneesta riskistä, joka Tysabri-hoitoon voi liittyä, mukaan lukien yksityiskohtainen katsaus PML:n kehittymistä (mukaan lukien **epidemiologia, etiologia ja patologia**) Tysabri-hoitoa saaville potilaille koskevista tiedoista.
- Tiedot Tysabri-hoitoon liittyvän PML:n **riskitekijöiden tunnistamisesta**, mukaan lukien tiedot PML:n riskiarvioalgoritmistä, joka tiivistää PML:n riskin riskitekijöiden (John Cunninghamin viruksen [JC-viruksen] vasta-ainestatuksen, aiemman immunosuppressiivisen hoidon ja hoidon keston [hoitovuositain]) mukaan ja osittaa tämän riskin soveltuvien osien indeksiarvon mukaan.

- **Tiedot antovälin pidentämisestä PML:n riskin pienentämiseksi**, mukaan lukien muistutus hyväksytystä antoaikataulusta. PML:n riskin pieneminen perustuu laskimonsisäisestä annosta saatuihin tietoihin. Ihon alle 6 viikon välein tapahtuvan annostelun turvallisuudesta ja tehosta ei ole saatavilla kliinisiä tietoja.
- **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 peruserätykset, kliininen arviointi (mukaan lukien magneettikuvaus ja laboratoriokokeet) ja PML:n ja MS-taudin erottaminen toisistaan.
- **Hoitoa** koskevat suositukset PML:ää epäiltäessä, mukaan lukien plasmafereesin/plasmanvaihdon (PLEX-hoidon) tehokkuutta koskevat seikat ja PML:ään liittyvän elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän (IRIS) hoito.
- Tiedot PML:n **ennusteesta**, mukaan lukien tiedot oireettomissa PML-tapauksissa havaituista paremmista hoitotuloksista.
- Muistutus siitä, että kaikkia Tysabri-hoitoa saavia potilaita on seurattava tehostetusti PML:n varalta riippumatta siitä, onko potilaalla PML:n riskitekijöitä vai ei, ja että seurantaa on jatkettava 6 kuukautta **hoidon päättymisen** jälkeen.
- Huomautus siitä, että kaikki PML:n riskin kuvaamiseen saatavilla oleva tiedot ovat peräisin lääkkeen laskimonsisäisestä annosta. PML:n riskin ja oleellisten riskitekijöiden oletetaan farmakodynaamisten profiilien samankaltaisuuden vuoksi olevan eri antoreiteillä samat.
- Muistutus siitä, että Tysabri-hoidon hyöty-riskiprofiilista on keskusteltava potilaan kanssa ja että potilaalle on annettava potilaan tietopaketti.
- Muistutus siitä, että hoitavan erikoislääkärin vastuulla on säännöllisin väliajoin selvittää potilaan soveltuvuus Tysabri-valmisteen saamiseen ihon alle erikoissairaanhoidon ulkopuolella ja varmistaa asianmukainen seuranta PML:n varalta (riskitekijät ja magneettikuvausseulonta mukaan lukien).
- Maininta siitä, että Tysabri-valmisteen antaminen ihon alle erikoissairaanhoidon ulkopuolella ei korvaa säännöllisen yhteydenpidon tarvetta potilaan hoidosta vastaavan erikoislääkärin kanssa eikä hoidosta vastaavan erikoislääkärin tekemää kliinistä seurantaa.

Lääkkeen antoa edeltävä tarkistuslista:

- Lääkkeen antoa edeltävän tarkistuslistan tarkoituksena on auttaa lääkettä antavia terveydenhuollon ammattilaisia ja potilaita / potilaiden hoitajia tunnistamaan PML:n riskitekijät ja varhaisvaiheen merkit ja oireet.
- Lääkkeen antoa edeltävä tarkistuslista on tarkoitettu sekä terveydenhuollon ammattilaisille, jotka antavat Tysabri-valmistetta ihon alle erikoissairaanhoidon ulkopuolella, että potilaille ja potilaiden hoitajille, jotka antavat Tysabri-valmistetta ihon alle. Lääkkeen antoa edeltävä tarkistuslista on käytävä läpi ennen jokaista Tysabri-valmisteen antoa ihon alle.
- Ohjeistus, joka perustuu potilaan / potilasta hoitavan henkilön tarkistuslistaan kirjaamien vastausten välittämiseen hoitoa valvovalle erikoislääkärille. Hoitoa valvovan erikoislääkärin vastuulla on

edelleen päättää Tysabri-valmisteen annon tarkoituksenmukaisuutta ja ajoitusta koskevista seuraavista vaiheista, jos epäillään PML:ään viittaavia merkkejä, oireita tai uusia riskitekijöitä.

- Maininta siitä, että tarkistuslistaa ei ole tarkoitettu korvaamaan keskustelua potilasta hoitavan erikoislääkärin kanssa.

Täydentävät tiedot terveydenhuollon ammattilaisille:

- PML:n taustatiedot, joiden avulla terveydenhuollon ammattilaiset saavat paremman käsityksen lääkkeen antoa edeltävästä tarkistuslistasta ja sen käytettävyydestä.
- Tiedot Tysabri-hoitoon liittyvän PML:n **riskitekijöiden tunnistamisesta**, mukaan lukien tiedot PML:n riskiarvioalgoritmista, joka tekee yhteenvedon PML:n riskistä riskitekijöiden (JC-virusvasta-ainestatuksen, aiemman immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden käytön ja hoidon keston [hoitovuositain]) mukaan, ja tämän riskin osittamisesta indeksiarvon mukaan, jos se soveltuu.
- Muistutus siitä, että PML:n tehostettua kliinistä tarkkailua on jatkettava kaikilla Tysabri-hoitoa saavilla potilailla ja 6 kuukauden ajan **hoidon lopettamisen** jälkeen riippumatta siitä, onko potilaalla PML:n riskitekijöitä vai ei.
- Tiedot PML:n kliinisestä tutkimisesta, mukaan lukien kliiniset piirteet, joista saattaa olla apua MS-leesioiden erottamiseksi PML:stä.
- Maininta siitä, että kaikki PML:n riskin kuvaamiseen saatavilla olevat tiedot on saatu lääkkeen annosta laskimoon (i.v.). Eri antoreittejä koskeva PML:n riski ja oleelliset riskitekijät ovat farmakodynaamisten profiilien samankaltaisuuden vuoksi oletettavasti samat.
- Muistutus siitä, että potilaalle on annettava potilaan seurantakortti ja että kortin voi pyytää Biogenin paikalliselta tytäryhtiöltä.
- Muistutus siitä, että hoitavan erikoislääkärin vastuulla on säännöllisin väliajoin selvittää potilaan soveltuvuus Tysabri-valmisteen saamiseen ihon alle erikoissairaanhoidon ulkopuolella ja varmistaa PML:n asianmukainen seuranta (riskitekijät ja magneettikuvausseulonta mukaan lukien).
- Maininta siitä, että Tysabri-valmisteen antaminen ihon alle erikoissairaanhoidon ulkopuolella ei korvaa säännöllisen yhteydenpidon tarvetta potilaan hoidosta vastaavan erikoislääkärin kanssa eikä hoidosta vastaavan erikoislääkärin tekemää kliinistä seurantaa.

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 Tysabri-annoksen jälkeen.
- Muistutus siitä, että pakkausseloste on luettava huolellisesti ennen Tysabri-hoidon aloittamista ja ettei Tysabri-hoitoa saa aloittaa, jos potilaalla on jokin vakava immuunijärjestelmän häiriö.
- Muistutus siitä, ettei potilas saa käyttää Tysabri-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 Tysabri-hoidon aloituspäivästä.
- Muistutus potilaille, jotka pistävät ihon alle annettavat pistokset itse, ja potilaiden hoitajille, jotka antavat Tysabri-valmistetta ihon alle, että lääkkeen antoa edeltävä tarkistuslista on käytävä läpi ennen jokaista Tysabri-valmisteen antoa ihon alle. Jos mitä tahansa PML:n oireita havaitaan, Tysabri-valmistetta ei saa antaa ihon alle, ja asiasta on ilmoitettava välittömästi lääkkeen määränneelle lääkärille.

Hoidon aloittamis- ja jatkamislomakkeet:

- Tietoa PML:stä ja IRIS-reaktiosta, mukaan lukien aiemman immunosuppressiivisen hoidon ja JC-virusinfektion mukaisesta PML:n kehitymisriskistä Tysabri-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 Tysabri-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

TYSABRI 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
natalizumab

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Yksiemäksinen natriumfosfaatti, monohydraatti; kaksiemäksinen natriumfosfaatti, heptahydraatti;
natriumkloridi; polysorbaatti 80 (E 433) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 x 15 ml injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Laskimoon.

Laimennettava ennen käyttöä.

Älä ravista laimennettua liuosta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

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**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/06/346/001

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

TYSABRI 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
natalizumab
i.v.

2. ANTOTAPA

Laimennettava ennen käyttöä. Älä ravista laimennettua liuosta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

15 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

TYSABRI 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
natalizumab

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 150 mg natalizumabia 1 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Yksiemäksinen natriumfosfaatti, monohydraatti; kaksiemäksinen natriumfosfaatti, heptahydraatti; natriumkloridi; polysorbaatti 80 (E 433) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
2 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Käytä kaksi 150 mg:n ruiskua
Täysi annos = 300 mg



8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä.

Säilytä esitätetty ruisku alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ruiskuja voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) yhteensä enintään 24 tunnin ajan.

Merkitse muistiin kokonaisaika, jonka säilytetty poissa jääkaapista.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/346/002

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Tysabri 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

RUISKUN ALUSTA

1. MUU

Käytä kaksi 150 mg:n ruiskua
Täysi annos = 300 mg

Irrotettavaan osaan sisällytettävä teksti:
2 x Tysabri 150 mg s.c.

Lot

EXP

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Tysabri 150 mg injektioneste
natalizumab
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tysabri 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten natalitsumabi (natalizumab)

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

1. Mitä Tysabri on ja mihin sitä käytetään

Tysabri-valmistetta käytetään aikuisille multippeliskleroosin (MS-taudin) hoitoon. Sen vaikuttava aine on natalitsumabi, joka on ns. *monoklonaalinen vasta-aine*.

MS-tauti aiheuttaa aivojen tulehdustilan, 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.

Multippeliskleroosin 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 Tysabri-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 Tysabri-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 Tysabri-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 Tysabri-hoidon aikana.
- jos sinulla on **syöpä** (ihon *tyvisolusyöpä*ä lukuun ottamatta).

Varoitukset ja varotoimet

Sinun on keskusteltava lääkärin kanssa siitä, onko Tysabri sinulle sopivin hoito. Tee niin ennen kuin aloitat Tysabri-valmisteen käytön ja kun olet saanut Tysabri-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 jopa 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 Tysabri-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 Tysabri-hoidon lopettamisen jälkeen.

Kerro lääkärille mahdollisimman pian, jos huomaat MS-tautisi pahenevan tai jos havaitset uusia oireita Tysabri-hoidon aikana tai vielä 6 kuukautta Tysabri-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 Tysabri-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 Tysabri-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 Tysabri-hoidon aloittamista ja sen aikana.
- jos Tysabri-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 Tysabri-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 leukoenkefalopatia voidaan hoitaa, ja Tysabri-hoito lopetetaan. Kun Tysabri 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 tyrehdy 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 Tysabri

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

- **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 Tysabri-hoidon aikana**. Lääkäri auttaa sinua päättämään, pitäisikö sinun lopettaa imetys vai tämän lääkkeen käyttö.

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

Tysabri sisältää polysorbaattia 80 (E 433)

Tämä lääkevalmiste sisältää 3 mg polysorbaattia 80 per injektioipullo. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

Tysabri sisältää natriumia

Yksi injektioipullo 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 Tysabri-valmistetta annetaan

Tysabri-laskimoinfuusion antaa MS-taudin hoitoon perehtynyt lääkäri. Lääkäri saattaa vaihtaa lääkityksesi suoraan toisesta MS-taudin hoitoon käytettävästä lääkkeestä Tysabri-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.
- Tysabri 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 Tysabri-valmisteen käytön

Tysabri-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 Tysabri-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 tunnin ajan niiden jälkeen. Ks. myös kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*.

Jos sinulta jää Tysabri-annos väliin

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

Tehoaako Tysabri aina?

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

Jos sinulla on kysymyksiä Tysabri-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, univaikeudet tai tajunnanmenetys
- kouristuskohautukset
- 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 leukoencefalopatia*) 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 (*yliliherkkyys*)
- 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 leukoenkefalopatia (PML)
- tulehduksellinen häiriö lääkevalmisteen käytön lopettamisen jälkeen
- kasvojen turvotus
- valkosolujen määrän lisääntyminen (*eosinofilia*)
- verihiutaleiden määrän väheneminen
- mustelmaherkkyys.

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. Tysabri-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Avaamaton 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 Tysabri sisältää**

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

Muut aineet ovat:

yksiemäksinen natriumfosfaatti, monohydraatti
kaksiemäksinen natriumfosfaatti, heptahydraatti
natriumkloridi (ks. kohta 2 ”Tysabri sisältää natriumia”)
polysorbaatti 80 (E 433)
injektionesteisiin käytettävä vesi

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

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

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ЕВОФАРМА ЕООД
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +352 2 219 12 18

Česká republika

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 (1) 899 9880

Danmark

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +358 (0) 1 775 73 22

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

1. Tarkista ennen laimennusta ja lääkkeenantoa, ettei Tysabri-injektiopullossa ole hiukkasia. Jos valmisteessa näkyy hiukkasia ja/tai injektiopullossa oleva neste ei ole väritöntä ja kirkasta tai hieman läpikuultavaa, injektiopulloa ei saa käyttää.
2. Käytä aseptista tekniikkaa, kun valmistat lääkettä. Poista injektiopullostasi irti napsautettava (flip-off) korkki. Pistä neula injektiopulloon kumitulpan keskustan läpi ja vedä ruiskuun 15 ml infuusiokonsentraattia.
3. Lisää 15 ml infuusiokonsentraattia 100 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-injektionestettä. Kääntelee liuosta varovasti, jotta se sekoittuu kunnolla. Älä ravista.
4. Tysabri-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai laimentimien kanssa.
5. Tarkista laimennettu lääkevalmiste silmämääräisesti hiukkasten tai värimuutosten varalta ennen lääkkeenantoa. Valmistetta ei saa käyttää, jos siinä on värimuutoksia tai hiukkasia.
6. Laimennettu lääkevalmiste on käytettävä mahdollisimman pian, kuitenkin 24 tunnin kuluessa laimentamisesta. Jos laimennettua lääkevalmistetta on säilytetty 2 °C – 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-injektionesteellä.
9. Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.
10. Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi (Tysabri) ja eränumero dokumentoitava selkeästi.
11. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tysabri 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku natalitsumabi (natalizumab)

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

Saat tämän pakkausselosteen lisäksi myös potilaan seurantakortin, ja jos pistät lääkkeen itse tai hoitaja antaa pistokset sinulle, saat myös lääkkeen antoa edeltävän tarkistuslistan. Ne sisältävät tärkeitä turvallisuustietoja. Sinun on oltava niistä tietoinen ennen Tysabri-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 pistät lääkkeen itse tai hoitajasi antaa pistokset sinulle, käy läpi lääkkeen antoa edeltävä tarkistuslista ennen jokaista annosta.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Tysabri on ja mihin sitä käytetään

Tysabri-valmistetta käytetään aikuisille multippeliskleroosin (MS-taudin) hoitoon. Sen vaikuttava aine on natalitsumabi, joka on ns. *monoklonaalinen vasta-aine*.

MS-tauti aiheuttaa aivojen tulehdustilan, 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.

Multippeliskleroosin 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 Tysabri-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 Tysabri-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 Tysabri-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 Tysabri-hoidon aikana.
- jos sinulla on **syöpä** (ihon *tyvisolusyöpä*ä lukuun ottamatta).

Varoitukset ja varotoimet

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

Tietojen kirjaaminen

Tämän lääkkeen jäljitettävyyden parantamiseksi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan tulee kirjata saamasi valmisteen nimi ja eränumero potilastietoihisi. Sinunkin kannattaa ehkä merkitä nämä tiedot muistiin siltä varalta, että niitä kysytään myöhemmin.

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 jopa 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 Tysabri-hoitoa saavilla potilailla. Lääkäri tarkistaa verikokeella ennen hoidon aloittamista ja sen aikana, onko elimistössä 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 hättävähäikutukset*). Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia voi kehittyä jopa 6 kuukautta Tysabri-hoidon lopettamisen jälkeen.

Kerro lääkäriille mahdollisimman pian, jos huomaat MS-tautisi pahenevan tai jos havaitset uusia oireita Tysabri-hoidon aikana tai vielä 6 kuukautta Tysabri-hoidon lopettamisen jälkeen.

- **Kerro kumppanillesi tai hoitajillesi**, millaisia oireita pitää tarkkailla (ks. myös kohta 4, *Mahdolliset hättävähäikutukset*). 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 Tysabri-hoidon lopettamisen jälkeen.
- Säilytä potilaan seurantakortti, jonka olet saanut lääkäriltäsi. Kortti sisältää nämä tiedot. Näytä se kumppanillesi tai hoitajillesi.
- Jos pistät lääkkeen itse tai hoitajasi antaa pistokset sinulle, käy läpi lääkkeen antoa edeltävä tarkistuslista **ennen jokaista annosta**.

Kolme seikkaa voi suurentaa progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian riskiä Tysabri-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 Tysabri-hoidon aloittamista ja sen aikana.
- jos Tysabri-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 tätä lääkettä 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 leukoenkefalopatia voidaan hoitaa, ja Tysabri-hoito lopetetaan. Kun Tysabri poistuu elimistöstä, joillekin henkilöille kuitenkin kehittyy elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä (nk. IRIS-reaktio). Se saattaa pahentaa sairauttasi ja myös heikentää aivojen toimintaa.

Tarkkaile muita infektiota

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 ihollla (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 Tysabri

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

- **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 Tysabri-hoidon aikana**. Lääkäri auttaa sinua päättämään, pitäisikö sinun lopettaa imetys vai tämän lääkkeen käyttö.

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

Tysabri sisältää polysorbaattia 80 (E 433)

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,4 mg polysorbaattia 80 per esitäytetty ruisku, joka vastaa 0,8 mg:aa/annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

Tysabri sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 300 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Tysabri-valmistetta annetaan

Tysabri-injektiot määrää MS-taudin hoitoon perehtynyt lääkäri. Lääkäri saattaa vaihtaa lääkityksesi suoraan toisesta lääkkeestä Tysabri-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.
- Lääkäri voi keskustella kanssasi injektioiden antamisesta erikoissairaanhoidon ulkopuolella (esim. kotona), jos sairautesi sen sallii. Tällöin injektioiden antajana voi olla terveydenhuollon ammattilainen, sinä itse tai hoitajasi, jos täytät tietyt vaatimukset. **Sinun on silti käytävä klinikalla tai sairaalassa vastaanottokäynneillä ja myös säännöllisesti verikokeissa ja magneettikuvauksissa.**
- Jos lääkäri katsoo, että voit pistää lääkkeen itse (tai että hoitajasi voi antaa pistokset sinulle), ensimmäiset kaksi annosta (joista kumpikin käsittää kaksi pistosta) annetaan terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa.
- Terveydenhuollon ammattilainen antaa sinulle tai hoitajallesi yksityiskohtaiset ohjeet ja näyttää ennen kuin käytät ruiskuja ensimmäisen kerran, miten lääke valmistellaan ja pistetään.
- Jos lääkäri katsoo, että voit pistää lääkkeen itse tai että hoitajasi voi antaa pistokset sinulle, lue potilaan seurantakortista luettelo PML:n oireista ja käy läpi lääkkeen antoa edeltävä tarkistuslista **ennen jokaista annosta**. Jos mitä tahansa oireita ilmenee tai ne pahenevat, älä pistä annosta, vaan ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.
- Aikuisille suositeltu annos on 300 mg neljän viikon välein.
- Jokaiseen annokseen kuuluu **kaksi pistosta**, jotka annetaan ihon alle reiteen, vatsan alueelle (vähintään 6 senttimetrin etäisyydelle navasta) tai olkavarren takaosaan (vain, jos pistoksen antaa terveydenhuollon ammattilainen tai hoitaja). Tämä kestää enintään 30 minuuttia.
- Tietoa lääkkeen valmistelusta ja pistämisestä löytyy selosteen lopusta.

Jos lopetat Tysabri-valmisteen käytön

Tämän lääkehoidon 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. **Älä lopeta lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri ole niin kehottanut.** Allergisten reaktioiden todennäköisyys oli suurempi potilailla, jotka saivat yhden tai kaksi annosta Tysabri-valmistetta ja joiden hoito tämän jälkeen keskeytyi vähintään 3 kuukaudeksi ennen sen aloittamista uudelleen.

Allergiset reaktiot

Tämä lääke on aiheuttanut joillekin potilaille allergisen reaktion. Lääkäri saattaa seurata sinua allergisten reaktioiden varalta pistosten aikana ja tunnin ajan niiden jälkeen. Jos pistät lääkkeen itse tai hoitajasi antaa pistokset sinulle, keskeytä pistoksen pistäminen allergisen reaktion ilmetessä ja hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon. Ks. myös kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*.

Jos sinulta jää Tysabri-annos väliin

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

Täyden annoksen antamiseen tarvitaan kaksi ruiskua. On tärkeää, että **molempien ruiskujen** sisältö annetaan ja määrättyä antoaikataulua noudatetaan. Jos pistät lääkkeen itse tai hoitajasi antaa pistokset sinulle ja sinulta on jäänyt annos väliin tai olet pistänyt vain yhden ruiskun sisällön, ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin ohjeiden saamiseksi.

Tehoaako Tysabri aina?

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

Jos sinulla on kysymyksiä Tysabri-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.

Ihon alle antamisesta käytetään ruiskun etiketissä lyhennettä ”s.c.”

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, haurailu tai tajunnanmenetykset
- kouristuskohotukset
- 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 leukoencefalopatia*) 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 verenpainettasi seurataan).

Näitä esiintyy todennäköisimmin pistoksen 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.

Yleiset (esiintyy enintään 1 potilaalla 10:stä)

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

Melko harvinaiset (esiintyy enintään 1 potilaalla 100:sta)

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

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 aivojen ja silmien infektiot
- maksavauriot.

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

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

a

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

5. Tysabri-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä ruiskut ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Esitäytettyjä ruiskuja voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) yhteensä enintään 24 tuntia, johon luetaan mukaan aika, jonka ruiskun annetaan lämmitä huoneenlämpöön ennen lääkkeen antoa. Ruiskut voidaan laittaa takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen etiketissä ja kotelossa mainittua viimeistä käyttöpäivämäärää. Jääkaapista poistamisen päivämäärä ja kellonaika on merkittävä koteloon. Ruiskut on hävitettävä, jos ne ovat olleet poissa jääkaapista yli 24 tunnin ajan. Älä käytä esitäytettyjen ruiskujen lämmittämiseen mitään ulkoisia lämmönlähteitä, kuten kuumaa vettä.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tysabri sisältää

Vaikuttava aine on natalitsumabi.

Yksi 1 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 150 mg natalitsumabia.

Muut aineet ovat:

yksiemäksinen natriumfosfaatti, monohydraatti

kaksiemäksinen natriumfosfaatti, heptahydraatti

natriumkloridi (ks. kohta 2 ”Tysabri sisältää natriumia”)
polysorbaatti 80 (E 433)
injektionesteisiin käytettävä vesi

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tysabri on väritön tai hieman kellertävä, hieman läpikuultava tai läpikuultava liuos.
Yksi pahvipakkaus sisältää kaksi ruiskua.
Tysabri on saatavana 2 esitäytettyä ruiskua sisältävinä pakkauksina.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

ЕВОФАРМА ЕООД
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +352 2 219 12 18

Česká republika

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 (1) 899 9880

Danmark

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

Polska

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

France

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

Hrvatska

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +358 (0) 1 775 73 22

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

KÄYTTÖOHJEET

Tysabri 150 mg

injektioneste, liuos

natalitsumabi

injektio ihon alle

Täysi annos = kaksi esitäytettyä ruiskua

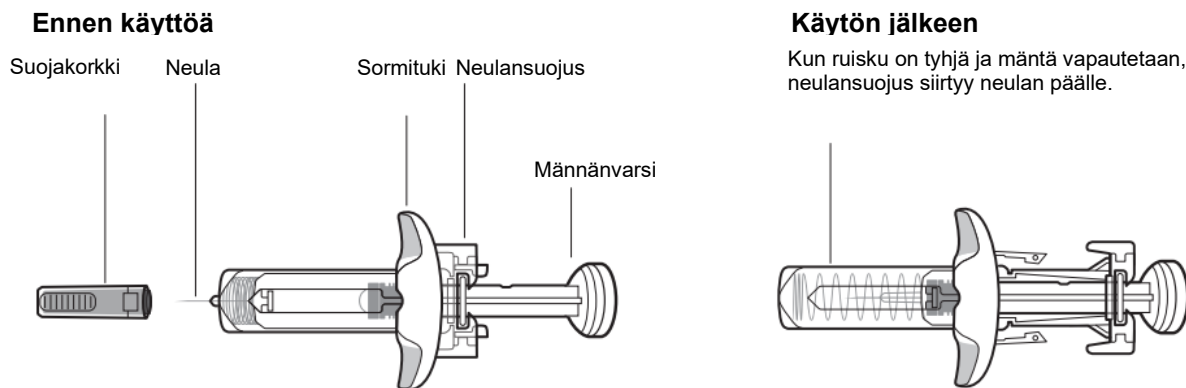
Näissä käyttöohjeissa kerrotaan, miten injektio Tysabri- esitäytetyllä ruiskulla annetaan.

Lue nämä käyttöohjeet ennen kuin aloitat Tysabri- esitäytettyjen ruiskujen (kutsutaan näissä ohjeissa ruiskuiksi) käytön ja aina, kun saat uuden lääkepakkauksen, sillä niissä voi olla uutta tietoa.

Nämä tiedot eivät korvaa terveydenhuollon ammattilaisen kanssa käytävää keskustelua sairaudestasi tai hoidostasi.

Tysabri-laitteen osat

Älä irrota sormitukea. Sormituki auttaa saamaan ruiskusta paremman otteen pistosta annettaessa.



Tärkeitä tietoja ennen Tysabri-valmisteen pistämistä

Tysabri toimitetaan esitäytetyssä ruiskussa (kutsutaan näissä ohjeissa ruiskuiksi). Kussakin Tysabri-pakkauksessa on kaksi ruiskua. Täyteen annokseen tarvitaan molemmat ruiskut, ja pistokset on annettava 30 minuutin kuluessa toisistaan.

- Jos pistät lääkkeen itse tai hoitaja antaa pistokset sinulle, terveydenhuollon ammattilaisen on näytettävä sinulle tai hoitajallesi ennen kuin käytät(te) ruiskuja ensimmäisen kerran, miten ruiskut valmistellaan ja pistokset annetaan. Jos pistät lääkkeen itse tai hoitajasi antaa pistokset sinulle ja sinulta on jäänyt annos väliin tai olet pistänyt vain yhden ruiskun sisällön, ota yhteys apteekkiin tai hoitavaan lääkäriin.
- Ruiskut on tarkoitettu ainoastaan ihonalaiseen injektioon (lääke pistetään suoraan ihonalaiseen rasvakudokseen).
- Kutakin ruiskua voidaan käyttää vain yhden kerran (ruiskut ovat kertakäyttöisiä). Niitä ei voi käyttää uudelleen.

- Älä anna kenenkään toisen käyttää ruiskujasi, vaikka heillä olisi sama sairaus kuin sinulla. Saatat tartuttaa muihin infektion tai saada itse tartunnan muilta.

Huomautus terveydenhuollon ammattilaisille:

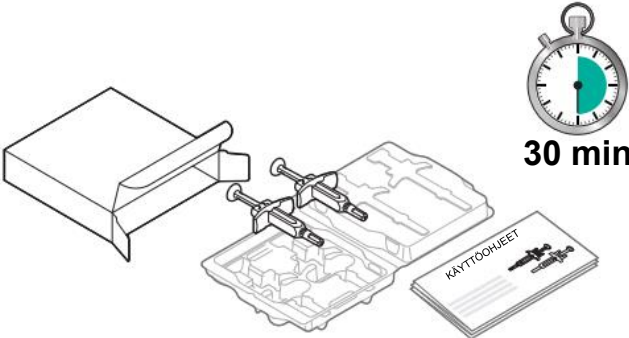
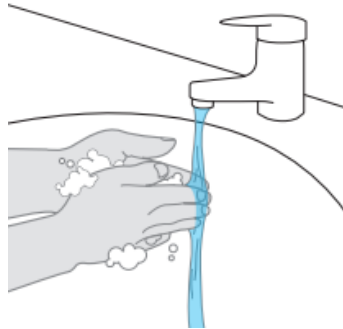
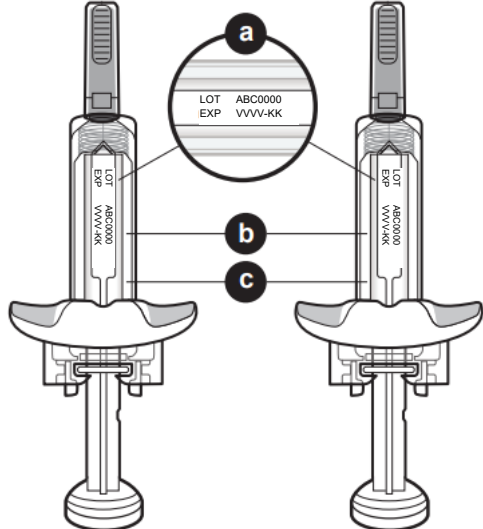
Potilaita on **tarkkailtava** injektioon liittyvien reaktioiden, kuten yliherkkyyden, merkkien ja oireiden varalta **ihonalaisten injektioiden aikana ja 1 tunnin ajan niiden jälkeen. Ensimmäisten kuuden Tysabri-annoksen jälkeen**, riippumatta näiden kuuden ensimmäisen annoksen antoreitistä, potilaita on tarkkailtava ihonalaisten injektioiden jälkeen lääkärin harkinnan mukaan.

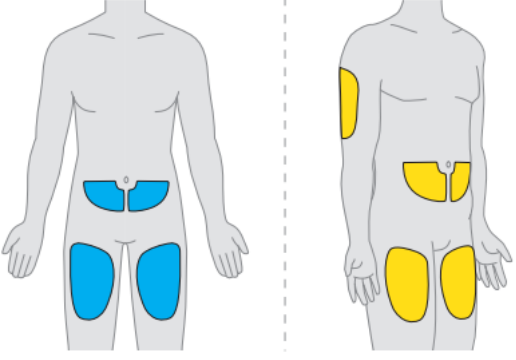
Tysabri-valmisteen säilyttäminen

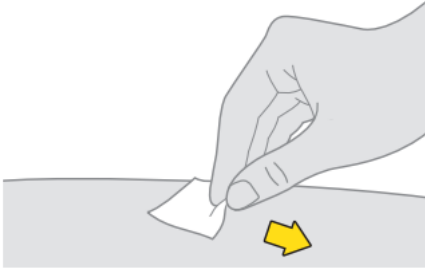
- Pidä ruisku ja kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- Säilytä ruiskut jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
- **Ruiskuja voidaan tarvittaessa säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) yhteensä enintään 24 tuntia. Jos ruiskut ovat olleet poissa jääkaapista yli 24 tunnin ajan, älä käytä niitä.**
- Pidä ruiskut alkuperäispakkauksessa suojassa auringonvalolta.
- Ruiskut eivät saa jäätyä eivätkä altistua yli 30 °C:n lämpötiloille.
- Ruiskut voidaan palauttaa jääkaappiin ja käyttää ennen etikettiin ja ulkopakkaukseen merkittyä viimeistä käyttöpäivämäärää (EXP).

Tysabri-pistokseen valmistautuminen:

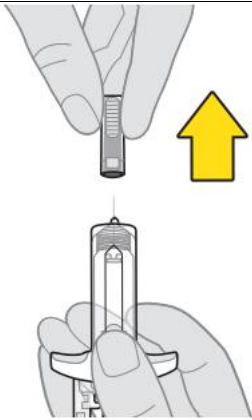
1. Ota tarvikkeet esille. • Ota tarvikkeet esille ja aseta ne puhtaalle, tasaiselle ja hyvin valaistulle työtasolle.	   Desinfiointipyyhe Harsotaitos Laastari  Terävän jätteen keräysastia
--	--

2. Ota jääkaapista 2 ruiskua ja odota 30 minuuttia. Ota KAKSI ruiskua sisältävä pakkaus jääkaapista ja anna ruiskujen lämmetä huoneenlämpöiseksi (enintään 30 °C) vähintään 30 minuutin ajan. Ruiskujen lämmittämiseen ei saa käyttää ulkoisia lämmönlähteitä, kuten kuumaa vettä.	
3. Pese ja kuivaa kädet. Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla. Kuivaa kädet.	
4. Tarkista ruiskut. a. Tarkista molempien ruiskujen viimeinen käyttöpäivämäärä (kuvassa kohta a). Älä käytä ruiskua, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu. b. Tarkista ruiskut vaurioiden tai halkeamien varalta (kuvassa kohta b). Ruiskua ei saa käyttää, jos siinä on vaurioita tai halkeamia.	

c. Tarkista, että kummankin ruiskun sisältämä lääke on väritöntä tai hieman kellertävää, kirkasta tai hieman läpikuultavaa (helmiäishoitoista) liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia (kuvassa kohta c). Älä käytä ruiskua, jos liuoksessa on näkyviä hiukkasia. Älä käytä ruiskua, jos se on pudonnut ennen käyttöä. Jos ruiskuissa on mitä tahansa edellä mainittuja ongelmia, ilmoita siitä terveydenhuollon ammattilaiselle. Lääkkeessä saattaa näkyä kuplia. Se on normaalia. Huom.: Lääkkeen ulkonäkö saattaa muuttua, kun se on otettu jääkaapista. Se on normaalia.	
5. Valitse ensimmäinen pistoskohta. a. Käytä jotakin seuraavista pistoskohdista: - Vatsa (vähintään 6 senttimetrin etäisyydellä navasta) - Reiden etuosa - Olkavarren takaosa (vain jos hoitaja pistää) b. Pistosta ei saa antaa alueelle, jonka iho aristaa, punoittaa, on tulehtunut, mustelmilla tai arpeutunut. c. Vaihda (kierrätä) pistoskohtia jokaisen pistoksen välillä.	 = Pistät itse = Hoitaja pistää

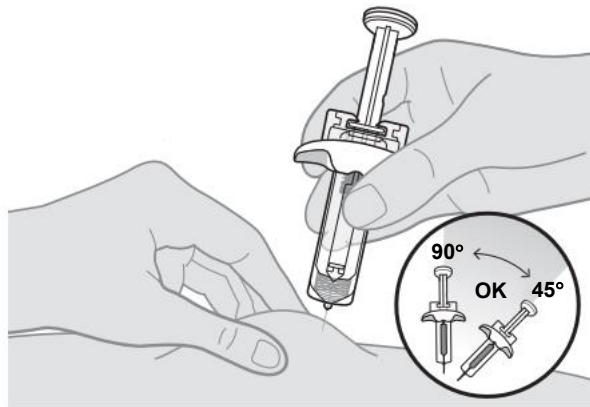
6. Puhdista ensimmäinen pistoskohta. - Puhdista iho desinfiointipyyhkeellä. - Anna pistoskohdan kuivua itsestään ennen annoksen pistämistä.	
Älä kosketa, leyhyttele tai puhalla puhdistettua aluetta.	

Ensimmäisen ruiskun sisällön pistäminen

7. Poista suojakorkki. - Pitele ruiskua toisella kädellä rungosta neula ylöspäin. - Tartu suojakorkkiin tukevasti toisella kädellä ja vedä korkki suoraan pois neulan päältä. - Hävitä irrotettu suojakorkki välittömästi. Huom.: Neulan kärjessä voi näkyä pisara nestettä. Se on normaalia.	
Älä koske neulaan äläkä laita suojakorkkia takaisin sen päälle. Voit saada neulanpiston. Älä vedä mäntää.	

8. Työnnä neula ensimmäiseen pistoskohtaan.

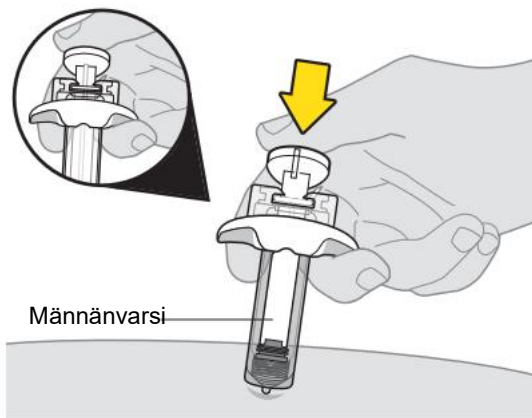
- a. Nipistä puhdistetun pistoskohdan ympärysiho poimulle.
- b. Pitele ruiskua toisessa kädessä kuin kynää ja työnnä neulaa nopealla liikkeellä (kuin heittäisit tikkaa) ihopoimuun 45–90 asteen kulmassa, kunnes neula on kokonaan ihon alla.



9. Anna ensimmäinen pistos.

- a. Kun neula on ihossa, vapauta ihopoimu.
- b. Anna kaikki lääke painamalla mäntä hitaasti pohjaan.

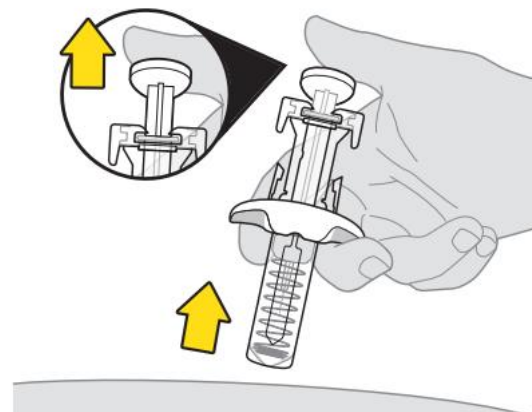
Varmista, että painat männänvartta niin pitkälle kuin se menee, jotta kaikki lääke tulee annetuksi ja neulansuojus laukeaa.



10. Poista neula pistoskohdasta.

- Kun ruisku on tyhjä, vedä ruiskua kohtisuoraan pois pistoskohdasta samalla, kun vapautat männän, kunnes neulansuojus peittää neulan kokonaan.

Jos neulansuojus ei siirry neulan päälle, **älä** laita korkkia takaisin ruiskuun. Laita ruisku terävän jätteen keräysastiaan ja kysy neuvoa terveydenhuollon ammattilaiselta.



11. Tarkista ja hoida pistoskohta.

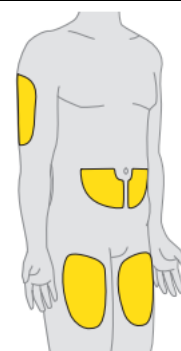
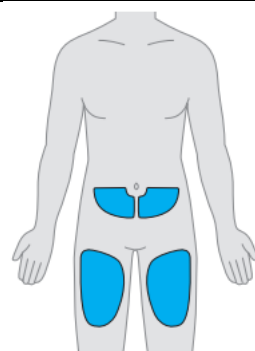
- Laita pistoskohtaan tarvittaessa harsotaitos tai laastari.



Toisen ruiskun sisällön pistäminen

12. Valitse toinen pistoskohta.

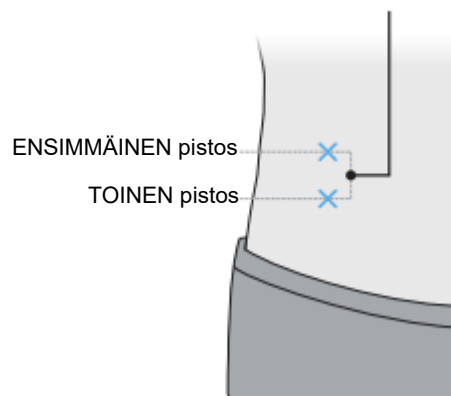
- Valitse toinen pistoskohta. Voit käyttää jotakin seuraavista pistoskohdista:
 - **Vatsa** (vähintään 6 senttimetrin etäisyydellä navasta)
 - **Reiden etuosa**
 - **Olkavarren takaosa** (vain jos hoitaja pistää)
- Pistosta **ei saa** antaa alueelle, jonka iho aristaa, punoittaa, on tulehtunut, mustelmilla tai arpeutunut.
- Vaihda (kierrätä) pistoskohtia jokaisen pistoksen välillä.
- Jos käytät samaa kehon aluetta, varmista, että toinen pistoskohta on vähintään 3 senttimetrin etäisyydellä ensimmäisestä.



 = Pistät itse

 = Hoitaja pistää

Jos pistät samalle alueelle, etäisyys vähintään 3 cm

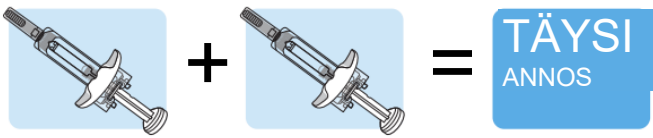


13. Puhdista toinen pistoskohta.

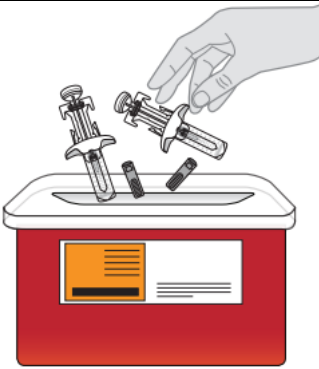
- Puhdista iho desinfiointipyyhkeellä.
- Anna pistoskohdan kuivua itsestään ennen annoksen pistämistä.



Älä kosketa, leyhyttele tai puhalla

puhdistettua aluetta.	
14. Anna toinen pistos. a. Toista vaiheet 7–11 TOISEN ruiskun sisällön pistämiseksi, jotta saat täyden annoksen. Anna pistokset peräjälkeen ilman suurta viivettä. Toinen pistos on annettava viimeistään 30 minuutin kuluttua ensimmäisestä pistoksesta.	KÄYTÄ 2 RUISKUA, JOTTA SAAT TÄYDEN ANNOKSEN  The diagram illustrates the process of combining two syringes to achieve a full dose. It shows two syringes, each containing half a dose, being added together (indicated by a plus sign) to equal a full dose (indicated by an equals sign and a blue box labeled 'TÄYSI ANNOS').

Tysabri-valmisteen hävittäminen

15. Hävitä molemmat ruiskut. Laita molemmat käytetyt ruiskut terävän jätteen keräysastiaan välittömästi käytön jälkeen.	 The illustration shows a hand placing two used syringes into a red sharps container. The container has a white label with a black border and a red cross symbol.
Terävän jätteen keräysastiaa tai käytettyjä ruiskuja ei saa hävittää talousjätteen mukana.	Jos sinulla ei ole terävän jätteen keräysastiaa, voit pyytää sellaista terveydenhuollon ammattilaiselta tai käyttää jotakin kotoa löytyvää astiaa - joka on valmistettu kovamuovista - joka on suljettavissa tiiviillä, pistonkestävällä kannella ja jonka sisällä terävät esineet pysyvät - joka pysyy käytön aikana pystyasennossa ja vakaana - joka ei vuoda ja - johon on asianmukaisesti merkitty, että se sisältää vaarallista jätettä. Kun terävän jätteen keräysastia on lähes täynnä, se on hävitettävä paikallisten ohjeiden mukaisesti. Käytettyjen ruiskujen hävittämisestä voi olla paikallisia tai alueellisia määräyksiä. Terävän jätteen keräysastiaa ei saa hävittää talousjätteen mukana, elleivät paikalliset suositukset salli sitä. Terävän jätteen keräysastiaa ei saa kierrättää.