

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

TYSABRI 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

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

Konsentraatti: Yksi millilitra konsentraattia sisältää 20 mg natalitsumabia.

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Väritön, kirkas tai hieman läpikuultava liuos.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

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

- Potilaat, joiden tauti on erittäin aktiivinen beetainterferonihoidosta huolimatta (ks. kohta 5.1);

tai

- Potilaat, joilla on vaikea ja nopeasti etenevä relapsoiva-remittoiva multippliskleroosi (ks. kohta 5.1).

### **4.2 Annostus ja antotapa**

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

TYSABRI-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaan seurantakortti.

Yliherkkyyksreaktioiden hoitamiseen ja magneettikuvien ottamiseen tulee olla valmius.

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

TYSABRI-valmistetta ei saa antaa bolusinjektiona.

Potilas voi siirtyä beetainterferoni- tai glatirameeriasetaattihoidosta suoraan natalitsumabihoitoon, mikäli hänellä ei ole merkkejä hoitoon liittyvistä merkittävistä poikkeavuuksista (esim. neutropeniaa).

Jos potilaalla on merkkejä hoitoon liittyvistä poikkeavuuksista, ne on normalisoitava ennen natalitsumabihoidon aloittamista.

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

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

Natalitsumabin turvallisuudesta ja tehosta 2 vuoden jälkeen ei ole tietoa. Hoidon jatkamista tätä pidempään voidaan harkita vasta hyötyjen ja riskien uudelleenarvioinnin jälkeen.

### Aikuiset

TYSABRI 300 mg annetaan laskimoinfuusiona 4 viikon välein.

### lääkkäät potilaat

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

### Lapset ja nuoret

TYSABRI-valmisteen käyttö lasten ja nuorten lääkkeeksi on kontraindisoitu (ks. kohta 4.3).

### 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.

### Uusintahoitto

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys natalitsumabille tai apuaineille.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML).

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

Beetainterferonien tai glatirameeriasetaatin samanaikainen käyttö.

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

Lapset ja nuoret.

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

### Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

TYSABRI-valmisteen käyttöön liittyy suurentunut progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian riski.

Tuore (yleensä enintään 3 kuukauden takainen) magneettikuva tulee olla saatavilla ennen TYSABRI-hoidon aloittamista. Potilaita on seurattava säännöllisesti progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan viittaavien uusien tai pahenevien neurologisten merkkien ja oireiden varalta. Jos uusia neurologisia oireita ilmenee, lääkkeenanto on keskeytettävä kunnes progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian mahdollisuus on suljettu pois. Lääkärin tulee tutkia potilas selvittääkseen, viittaavatko oireet neurologiseen toimintahäiriöön, ja jos viittaavat, ovatko ne MS-taudille tyypillisiä oireita vai mahdollisesti merkkejä progressiivisesta multifokaalisesta leukoenkefalopatiasta. Jos oireet viittaavat tai saattavat viitata progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan, lisätutkimuksia tulee harkita. Niitä voivat olla esim. magneettikuvaus (jota verrataan hoitoa edeltävään magneettikuvaan), JC-viruksen DNA:n testaaminen aivoselkädinnesteestä ja neurologisen arvioinnin toisto. Natalitsumabihoitoa voidaan jatkaa, kun lääkäri on sulkenut pois progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian mahdollisuuden.

Lääkärin tulee kiinnittää erityistä huomiota progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan viittaaviin oireisiin, joita potilas ei välttämättä huomaa (esim. kognitiiviset tai psykiatriset oireet). Potilaita neuvotaan kertomaan hoidosta myös omaisilleen tai hoitajilleen, sillä he saattavat havaita oireita, joita potilas ei itse huomaa.

Jos potilaalle kehittyä progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia, TYSABRI-hoito on lopetettava pysyvästi.

Tilan vakiintumista tai hoitotulosten paranemista on todettu immuunijärjestelmän palaututtua ennalleen progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa sairastavilla potilailla, joiden immuunipuolustus oli aiemmin heikentynyt. Ei tiedetä, johtaako progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian toteaminen varhaisvaiheessa ja TYSABRI-hoidon keskeyttäminen samankaltaiseen tilan vakiintumiseen tai hoitotuloksen paranemiseen.

### Muut opportunistiset infektiot

TYSABRI-hoidon yhteydessä on ilmoitettu muita opportunistisia infektiota 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 TYSABRI-hoitoa saavien potilaiden osalta, joilla ei ole tällaisia liitännäissairauksia. Opportunistisia infektiota havaittiin myös MS-potilailla, jotka saivat TYSABRI-valmistetta monoterapiana (ks. kohta 4.8).

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

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

### Ohjeistus

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

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

### Yliherkkyys

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

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

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

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

### Samanaikaiset tai aiemmat immunosuppressiiviset hoidot

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

Potilailla, joita on hoidettu immunosuppressanteilla, kuten syklofosamidilla ja mitoksantronilla, voi esiintyä pitkäkestoista immunosuppressiota, joten heillä voi olla suurentunut progressiivisen multifokaalisen leukoencefalopatian riski. Varovaisuutta tulee noudattaa aiempaa immunosuppressanttihoitoa saaneilla potilailla, jotta heidän immuunipuolustuksensa ehtii toipua riittävästi. Lääkärin tulee arvioida potilas tapauskohtaisesti ennen TYSABRI-hoidon aloittamista selvittääkseen, onko potilaalla viitteitä immuunipuolustuksen heikkenemisestä (ks. kohta 4.3).

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

### Immunogeenisuus

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

Potilaat, jotka ovat saaneet lyhyen hoitajakson TYSABRI-valmistetta ja olleet sitten pitkään hoidotta, ovat alttiimpia yliherkkyysreaktioille, kun hoito aloitetaan uudelleen. Tästä syystä on tehtävä vasta-ainemääritykset ja jos myös 6 viikon kuluttua tehtävien uusintatestien tulokset ovat positiiviset, hoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

### Maksahaitat

Myyntiluvan saamisen jälkeisessä spontaaniraportoinnissa on ilmoitettu vakavina haittavaikutuksina maksavaurioita. Tällaisia maksavaurioita voi ilmaantua milloin tahansa hoidon aikana, jopa ensimmäisen annoksen jälkeen. Joissakin tapauksissa reaktio ilmaantui uudelleen, kun TYSABRI-hoito aloitettiin uudelleen. Joillakin potilailla, joilla oli esiintynyt aiemmin poikkeavuuksia

maksakokeissa, poikkeavuudet pahenivat TYSABRI-hoidon aikana. Potilaiden tilaa on seurattava asianmukaisesti maksan toimintahäiriöiden merkkien varalta ja potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos heille ilmaantuu maksavaurioon viittaavia merkkejä tai oireita, kuten keltaisuutta ja oksentelua. Kliinisesti merkitsevän maksavaurion yhteydessä TYSABRI-hoito on lopetettava.

#### TYSABRI-hoidon lopettaminen

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

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

Ks. kohta 4.3.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja natalitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Natalitsumabia ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä. Jos raskaus alkaa TYSABRI-hoidon aikana, TYSABRI-hoidon lopettamista tulee harkita.

Ei tiedetä, erittyykö TYSABRI rintamaitoon ihmisellä, mutta sen on havaittu erittyvän maitoon eläinkokeissa (ks. kohta 5.3). TYSABRI-hoitoa saavat potilaat eivät saa imettää.

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

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Natalitsumabin farmakologisen vaikutusmekanismin perusteella TYSABRI-valmisteen käytön ei odoteta vaikuttavan potilaan ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

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 %)¹. Seuraavassa on lueteltu natalitsumabin yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset, joiden esiintyvyys oli 0,5 % suurempi kuin lumelääkkeen yhteydessä ilmoitettujen haittavaikutusten. Haittavaikutukset on ilmoitettu MedDRA:n suosimilla termeillä ja MedDRA:n elinjärjestelmäluokitusta käyttäen. Esiintymistiheyden määritelmät ovat:

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

¹ Tutkijalääkärin arvion perusteella hoitoon liittyvä haittavaikutus.

### Hermosto

Yleinen	Päänsärky Huimaus
---------	----------------------

### Ruoansulatuselimistö

Yleinen	Oksentelu Pahoinvointi
---------	---------------------------

### Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen	Nivelkipu
---------	-----------

### Infektiot

Yleinen	Virtsatieinfektio Nenän ja nielun tulehdus
---------	---

### Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt

Yleinen	Jäykkyys Kuumeilu Väsytys
---------	---------------------------------

### Immuunijärjestelmä

Yleinen Melko harvinainen	Nokkosihottuma Yliherkkyys
------------------------------	-------------------------------

### Infuusioreaktiot

Kaksi vuotta kestäneissä MS-potilailla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa infuusioon liittyvä tapahtuma määriteltiin häiritsevänä tapahtumaksi, 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. Ks. kohta 4.4.

### Yliherkkyysreaktiot

Kaksi vuotta kestäneissä MS-potilailla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yliherkkyysreaktioita esiintyi enintään 4 %:lla potilaista. Anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita esiintyi alle 1 %:lla TYSABRI-hoitoa saaneista potilaista. Yliherkkyysreaktiot ilmenivät yleensä infuusion aikana tai tunnin kuluessa infuusion päättymisestä. Ks. kohta 4.4.

### Immunogeenisuus

Kaksi vuotta kestäneissä MS-potilailla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa natalitsumabivasta-aineita todettiin 10 %:lla potilaista. Pysyviä natalitsumabivasta-aineita (yksi positiivinen testitulokset, joka on toistettavissa aikaisintaan 6 viikon kuluttua tehtävässä uusintatestauksessa) kehittyi noin 6 %:lle potilaista. Vasta-aineita havaittiin vain kerran 4 %:lla potilaista. Pysyvien vasta-aineiden kehittymiseen liittyi TYSABRI-valmisteen tehon huomattava heikkeneminen ja yliherkkyysreaktioiden 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 yliherkkyysreaktioiden 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 fataaleja. Kliinisissä tutkimuksissa herpes-infektiota (Varicella-Zoster-virus, Herpes-simplex-virus) esiintyi hieman useammin natalitsumabi-ryhmissä kuin lumeryhmissä. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen joitakin vakavia tapauksia on raportoitu, mukaan luettuna yksi fataali herpesenkefaliittitapaus. Ks. kohta 4.4.

Suurimmalla osalla potilaista natalitsumabihoitoa ei tarvinnut keskeyttää infektioiden aikana, ja potilaat toipuivat asianmukaisella hoidolla.

Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa. Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia johtaa yleensä toimintakyvyn vaikeaan heikkenemiseen tai jopa kuolemaan (ks. kohta 4.4). Kliinisissä tutkimuksissa ilmeni kaksi tapausta (joista toinen johti kuolemaan) MS-potilailla, jotka olivat saaneet samanaikaisesti interferoni-beta-1a-hoitoa yli 2 vuoden ajan. Toisessa tutkimuksessa fataali progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia kehittyi myös yhdelle Crohnin tautia sairastavalle potilaalle, jota oli hoidettu immunosuppressanteilla jo kauan ja jolla oli hoitoon liittyvä lymfopenia.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia kehittyi kaikissa tapauksissa potilaille, jotka joko saivat samanaikaisesti immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä tai joiden immuunipuolustus oli heikentynyt, mutta siitä huolimatta on mahdollista, että progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian riski liittyy yksinomaan natalitsumabiin.

### Maksa

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

Formatted: Finnish

### Pahanlaatuiset kasvaimet

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

### Vaikutus laboratoriotuloksiin

TYSABRI-hoito lisäsi verenkierrossa olevien lymfosyyttien, monosyyttien, eosinofiilien, basofiilien ja tumallisten punasolujen määrää. Neutrofiiliarvojen nousua ei havaittu. Lymfosyytti-, monosyytti-, eosinofiili- ja basofiiliarvot nousivat 35–140 % lähtöarvoista yksittäisten solutyypin osalta, mutta keskimääräiset soluarvot pysyivät normaaliarvojen sisäpuolella. TYSABRI-hoidon aikana havaittiin lievää hemoglobiiniarvon laskua (keskimääräinen lasku 0,6 g/dl), hematokriitin laskua (keskimääräinen lasku 2 %) ja punasoluarvon laskua (keskimääräinen lasku  $0,1 \times 10^6/l$ ). Kaikki veriarvot palautuivat hoitoa edeltäneelle tasolle yleensä 16 viikon kuluessa viimeisestä TYSABRI-annoksesta, eikä muutoksiin liittynyt kliinisiä oireita.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.



## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Farmakodynamiikka

Natalitsumabi on selektiivinen adheesiomolekyylin estäjä. Se sitoutuu ihmisen integriinien  $\alpha$ 4-alayksikköön, joka ilmentyy voimakkaasti kaikkien leukosyyttien pinnalla neutrofiilejä lukuun ottamatta. Natalitsumabi sitoutuu erityisesti  $\alpha$ 4 $\beta$ 1-integriiniin ja estää interaktion vastaavan reseptorin, vaskulaarisolun adheesiomolekyylin 1:n (VCAM-1) ja ligandi osteopontiinin sekä vaihtoehtoisesti silmukoituneen fibronectiinidomeenin, yhdistävän segmentin 1 (CS-1) kanssa. Natalitsumabi estää  $\alpha$ 4 $\beta$ 7-integriinin interaktion limakalvon addressiinisolun adheesiomolekyylin 1:n (MadCAM-1) kanssa. Näiden molekyylinteraktioiden häirintä estää mononukleaaristen leukosyyttien siirtymisen endoteelin läpi tulehtuneeseen parenkymikudokseen. Natalitsumabi saattaa vaikuttaa myös hillitsemällä sairaan kudoksen tulehdusreaktioita estämällä  $\alpha$ 4:ää ilmentävien leukosyyttien ja niiden ligandien interaktioita soluväliaineessa 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 adheesiomolekyylin ja verisuonen seinämän endoteelisolujen välillä. Interaktio  $\alpha$ 4 $\beta$ 1:n ja sen kohteiden välillä on aivojen patologisen tulehdustilan tärkeä osa, ja näiden interaktioiden häirintä johtaa tulehduksen lievittymiseen. Normaalioloissa VCAM-1 ei ilmenny aivoparenkymyssä. Proinflammatoristen sytokiinien läsnä ollessa VCAM-1:n vaikutus kuitenkin tehostuu (up-regulation) endoteelisoluissa ja mahdollisesti gliasoluissa tulehduskohtien lähellä. MS-taudin keskushermostotulehduksessa leukosyyttien voimakas tarttuminen ja siirtyminen aivoparenkymisiin 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 molekyylitaso interaktioiden salpaus sen kohteissa vähentää aivojen tulehdusaktiivisuutta MS-taudissa ja estää immuunisolujen pääsyä tulehtuneeseen kudokseen vähentäen siten MS-leesioden muodostumista tai laajenemista.

#### Kliininen teho

TYSABRI-valmistetta käytetään yksinään taudinkulkua muuntavana lääkityksenä relapsoivan-remittoivan multippliskleroosin hoitoon vähentämään relapseja ja hidastamaan toimintakyvyn heikkenemistä. Turvallisuussyistä (ks. kohta 4.4 ja 4.8) hoitoa voidaan antaa vain seuraaville potilasryhmille:

- Potilaat, joilla asianmukaisesti toteutettu beetainterferonikuuri ei ole saanut aikaan hoitovastetta. Potilaalla on täytynyt esiintyä vähintään yksi hoidonaikainen relapsi edeltävän vuoden aikana, ja hänellä on oltava aivojen magneettikuvassa vähintään 9 T2-hyperintensiivistä leesiota tai vähintään yksi gadoliniumilla tehostuva leesio.

tai

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

Valmisteen tehoa monoterapiana on selvitetty yhdessä 2 vuotta kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa aaltomaisesti etenevää (relapsoiva-

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

Seuraavassa taulukossa esitetään tutkimuksen tiedot ja tulokset.

AFFIRM-tutkimus: tärkeimmät piirteet ja tulokset		
Tutkimusasetelma	Monoterapia; 120 viikkoa kestävä satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmillä tehtävä tutkimus	
Tutkimushenkilöt	RRMS (McDonald-kriteerit)	
Hoito	Lumelääke / natalitsumabi 300 mg laskimoon 4 viikon välein	
Lopputapahtuma 1 vuoden kohdalla	Relapsimäärä	
Lopputapahtuma 2 vuoden kohdalla	Taudin eteneminen EDSS-pisteiden perusteella	
Toissijaiset lopputapahtumat	Relapsimäärästä saadut muuttujat / Magneettikuvauksesta saadut muuttujat	
Tutkimushenkilöt	Lumelääke	Natalitsumabi
Satunnaistetut	315	627
Mukana vuoden 1 loppuun asti	296	609
Mukana vuoden 2 loppuun asti	285	589
Ikä vuosina, mediaani (vaihteluväli)	37 (19-50)	36 (18-50)
MS-taudin kesto vuosina, mediaani (vaihteluväli)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Diagnoosista kulunut aika vuosina, mediaani (vaihteluväli)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Relapsien lukumäärä edeltävien 12 kuukauden aikana, mediaani (vaihteluväli)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS-pisteet lähtötilanteessa, mediaani (vaihteluväli)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
<b>TULOKSET</b>		
Vuotuinen relapsimäärä		
1 vuoden kuluttua (ensisijainen lopputapahtuma)	0,805	0,261
2 vuoden kuluttua	0,733	0,235
1 vuosi	Rate ratio 0,33 CI <sub>95%</sub> 0,26 ; 0,41	
2 vuotta	Rate ratio 0,32 CI <sub>95%</sub> 0,26 ; 0,40	
Relapsoimattomat		
1 vuoden kuluttua	53 %	76 %
2 vuoden kuluttua	41 %	67 %
Toimintakyky		
Taudin eteneminen, osuus potilaista <sup>1</sup> (vahvistus 12 viikon kuluttua; ensisijainen tulos)	29 %	17 %
	Hazard ratio 0,58, CI <sub>95%</sub> 0,43; 0,73, p<0,001	
Taudin eteneminen, osuus potilaista <sup>1</sup> (vahvistus 24 viikon kuluttua)	23 %	11 %

	Hazard ratio 0,46, CI <sub>95%</sub> 0,33; 0,64, p<0,001	
Magneettikuvaus (0-2 vuotta)		
T2-hyperintensiivisten leesioiden koon muutoksen mediaani (%)	+8,8 %	-9,4 % (p<0,001)
Uusien tai laajentuneiden T2-hyperintensiivisten leesioiden lukumäärän keskiarvo	11,0	1,9 (p<0,001)
T1-hypointensiivisten leesioiden lukumäärän keskiarvo	4,6	1,1 (p<0,001)
Gd-tehostuvien leesioiden lukumäärän keskiarvo	1,2	0,1 (p<0,001)

<sup>1</sup> 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 TYSABRI-hoitoa saaneilla potilailla 0,282 (n = 148) ja lumehoitoa saaneilla potilailla 1,455 (n = 61) (p<0,001). Toimintakyvyn heikkenemisen riski (hazard ratio) oli 0,36 (95 % luottamusväli: 0,17; 0,76) p = 0,008. Nämä tulokset saatiin *post hoc* -analyysistä, ja niitä on tulkittava varoen. Tutkimukseenottoa edeltävien relapsien vaikeusasteesta ei ole tietoa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

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

Natalitsumabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu MS-tautia sairastavilla lapsilla eikä munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilailla.

## 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  $\alpha$ 4-integriiniposiitiivisen kasvainsolulinjan jakautumista/sytotoksisuutta arvioivissa kokeissa *in vitro*.

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

Natalitsumabin vaikutuksia lisääntymiseen arvioitiin 5 tutkimuksessa, joista 3 tehtiin marsuilla ja 2 makakeilla. Näistä tutkimuksista ei saatu näyttöä teratogeenisistä vaikutuksista eikä vaikutuksista jälkeläisten kasvuun. Yhdessä marsututkimuksessa poikasten elossaolon havaittiin heikentyneen hieman. Yhdessä apinoilla tehdyssä tutkimuksessa keskenmenojen määrä kaksinkertaistui natalitsumabia 30 mg/kg saaneessa ryhmässä vastaaviin verokkiryhmiin nähden. Tämä johtui ensimmäisen kohortin hoitoryhmissä havaitusta keskenmenojen suuresta esiintyvyydestä, jota ei havaittu toisessa kohortissa. Missään muussa tutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia keskenmenojen määrään. Tiineillä makakeilla tehdyssä tutkimuksessa ilmeni natalitsumabiin liittyviä sikiömuutoksia, kuten lievää anemiaa, verihiutaleiden määrän laskua, pernan painon nousua sekä maksan ja kateenkorvan painon laskua. Näihin muutoksiin liittyi pernan ekstramedullaarisen 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. Tämä viittaa siihen, että natalitsumabi saattaa erittyä rintamaitoon myös ihmisellä (ks. kohta 4.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kesto aika**

Konsentraatti

2 vuotta.

## Laimennettu liuos

Valmiste suositellaan käytettäväksi välittömästi laimennuksen jälkeen. Jos laimennettua liuosta ei käytetä välittömästi, se tulee säilyttää 2 °C – 8 °C:ssa ja antaa infuusiona 8 tunnin kuluessa laimentamisesta. Käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

#### Konsentraatti

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

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

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttöohjeet:

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

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Elan Pharma International Ltd., Monksland, Athlone, County Westmeath, Irlanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/06/346/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27. kesäkuuta 2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## PAKKAUSSELOSTE

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

#### **Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.**

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

- Säilytä tämä seloste ja potilaan seurantakortti. Voit tarvita niitä myöhemmin.
- On tärkeää, että pidät seurantakortin mukana hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan viimeisen TYSABRI-annoksen jälkeen, sillä haittavaikutuksia voi esiintyä vielä hoidon lopettamisen jälkeenkin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tässä selosteessa kerrotaan haittavaikutuksista, joita joillakin potilailta voi esiintyä TYSABRI-hoidon aikana. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi, hoitajallesi tai apteekkiin.

#### **Tässä selosteessa esitetään:**

1. Mitä TYSABRI on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät TYSABRI-valmistetta
3. Miten TYSABRI-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. TYSABRI-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

### **1. MITÄ TYSABRI ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN**

TYSABRI-valmistetta käytetään multipeliskleroosin (MS-taudin) hoitoon.

MS-taudin oireet ovat potilaskohtaisia, ja sinulla voi esiintyä joitakin tai ei mitään niistä. Oireita voivat olla esimerkiksi kävelyvaikeudet, kasvojen, käsivarsien tai jalkojen tunnottomuus, näköhäiriöt, väsymys, horjumuuden 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).

MS-tauti aiheuttaa aivojen tulehdustilan, joka vahingoittaa hermosoluja. TYSABRI-valmisteen vaikuttava aine on natalitsumabi, joka on ihmisen omien vasta-aineiden kaltainen proteiini. Se estää tulehdusta aiheuttavien solujen pääsyn aivoihin. Tämä vähentää MS-taudin aiheuttamia hermovaurioita.

Kliinisisä tutkimuksissa TYSABRI hidasti MS-taudin toimintakykyä heikentävien vaikutusten etenemistä noin puolella ja myös vähensi MS-relapsien lukumäärää noin kahdella kolmasosalla. TYSABRI ei kuitenkaan korjaa vaurioita, jotka MS-tauti on jo ehtinyt aiheuttaa. Et välttämättä huomaa TYSABRI-hoidon vaikutuksia MS-tautiisi, mutta se saattaa kuitenkin estää MS-tautiasi pahenemasta.

Siksi on tärkeää, että jatkat lääkkeen käyttöä niin kauan kuin sinä ja lääkärisi katsotte, että hoidosta on sinulle hyötyä.

## 2. ENNEN KUIN KÄYTÄT TYSABRI-VALMISTETTA

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

### Älä käytä TYSABRI-valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) natalitsumabilille tai TYSABRI-valmisteen jollekin muulle aineelle (muut aineet, ks. kohta 6).
- jos lääkärisi on todennut sinulla progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML). Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia on harvinainen aivoinfektio.
- jos lääkärisi on todennut vakavan häiriön immuunijärjestelmässäsi (esim. leukemian tai HIV:n takia tai jonkin parhaillaan tai aiemmin käyttämäsi lääkkeen takia).
- jos käytät lääkkeitä, jotka ovat kiellettyjä TYSABRI-hoidon aikana (ks. Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö).
- jos sinulla on syöpä (ihon tyvisolusyöpää lukuun ottamatta).
- jos olet alle 18-vuotias.

### Ole erityisen varovainen TYSABRI-valmisteen suhteen

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

Progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian oireet saattavat muistuttaa MS-taudin relapsin oireita. Jos siis epäilet MS-tautisi pahenemista tai jos havaitset uusia oireita, on tärkeää, että otat yhteyden lääkäriisi mahdollisimman pian.

Keskustele hoidosta omaistesi tai hoitajiesi kanssa. Sinulle voi kehittyä oireita, joita et ehkä huomaa itse.

TYSABRI-hoidon yhteydessä voi ilmetä vakavia infektioita. Jos sinulle kehittyy jokin infektio tai sinulla ilmenee TYSABRI-hoidon aikana selittämätöntä kuumetta, vaikeaa ripulia, pitkäkestoista huimausta / päänsärkyä / niskajäykkyyttä, painonlaskua tai raukeutta, ota yhteys lääkäriisi mahdollisimman pian ja näytä hänelle potilaan seurantakortti ja tämä pakkausseloste.

Nämä tiedot löytyvät myös potilaan seurantakortista, jonka olet saanut lääkäriltäsi. On tärkeää, että pidät seurantakortin tallessa.

### Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkäriillesi, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Et ehkä voi käyttää TYSABRI-valmistetta, jos käytät samanaikaisesti immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä.

### Raskaus ja imetys

Älä käytä TYSABRI-valmistetta, jos olet raskaana, ellet ole keskustellut asiasta lääkärisi kanssa. Ota välittömästi yhteys lääkäriisi, jos olet tai epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta.

Älä imetä TYSABRI-hoidon aikana. Keskustele lääkärisi kanssa siitä, haluatko imettää vai käyttää TYSABRI-valmistetta.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä samanaikaisesti TYSABRI-valmisteen kanssa.

### Ajaminen ja koneiden käyttö

TYSABRI-valmisteen ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Jos asia huolestuttaa sinua, keskustele siitä lääkärisi kanssa.

## 3. MITEN TYSABRI-VALMISTETTA KÄYTETÄÄN

Lääkäri valmistelee ja antaa TYSABRI-annoksen.

Hoitotalon ammattilaisille tarkoitettua tietoa TYSABRI-annoksen valmistelusta ja annosta löytyy selosteen lopusta.

Aikuisten annos on 300 mg neljän viikon välein.

TYSABRI on laimennettava ennen lääkkeenantoa. Se annetaan tiputuksena yleensä käsivarren laskimoon (laskimoinfuusiona). Lääkkeenanto kestää noin tunnin.

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

On tärkeää, että jatkat lääkkeen käyttöä niin kauan kuin sinä ja lääkärisi katsotte, että hoidosta on sinulle hyötyä. TYSABRI-hoidon keskeytymättömyys on tärkeää erityisesti ensimmäisten hoitokuukausien aikana, sillä yliherkkyysoireiden todennäköisyys oli suurempi potilailla, jotka saivat yhden tai kaksi annosta TYSABRI-valmistetta ja joiden hoito tämän jälkeen keskeytyi vähintään kolmeksi kuukaudeksi ennen sen jatkamista.

### Jos sinulta jää TYSABRI-annos väliin

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

## 4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, TYSABRI-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos havaitset haittavaikutuksia, jotka huolestuttavat sinua, myös sellaisia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, kerro niistä mahdollisimman pian lääkärillesi, hoitajallesi tai apteekkiin.

Kerro lääkärillesi tai hoitajallesi välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista:

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

- Kutiseva ihottuma (nokkosihottuma)
- Kasvojen, huulten tai kielen turvotus
- Hengitysvaikeudet.

Deleted: ¶

Mahdollisiin maksan toimintahäiriöihin viittaavat merkit:

- ihon tai silmien valkuaisten keltaisuus
- virtsan epätavallinen tummuus.

Formatted: Bullets and Numbering

TYSABRI-valmisteella voi olla myös muita haittavaikutuksia.

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

**Yleisiä haittavaikutuksia**, joita esiintyy harvemmin kuin 10 potilaalla 100:sta:

- Virtsatieinfektio
- Kurkkukipu ja nenän vuotaminen tai tukkoisuus
- Vilunväreet
- Kutiseva ihottuma (nokkosihottuma)
- Päänsärky
- Huimaus
- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Nivelkipu
- Kuume
- Väsymys.

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

- Vaikea allergia (yliherkkyys).

**Harvinaisia haittavaikutuksia:**

- Epätavalliset infektiot (nk. ”opportunistiset infektiot”)
- Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML), joka on harvinainen aivoinfektio.

**Mitä sinun tulee tehdä, jos MS-tautisi pahenee tai havaitset uusia oireita**

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

Progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian oireet saattavat muistuttaa MS-taudin relapsin oireita.

- Jos siis epäilet MS-tautisi pahenemista tai jos havaitset uusia oireita, on tärkeää, että otat yhteyden lääkäriisi mahdollisimman pian.
- Keskustele hoidosta omaistesi tai hoitajiesi kanssa. He voivat havaita uusia oireita, joita et itse ehkä huomaa.

TYSABRI-hoidon yhteydessä voi ilmetä vakavia infektiota.

Infektion oireita ovat esimerkiksi:

- selittämätön kuume
- vaikea ripuli
- hengenahdistus
- pitkäkestoinen huimaus
- päänsärky
- niskajäykkyys
- painonlasku
- raukeus.

- Jos epäilet, että sinulla on jokin infektio, ota yhteys lääkäriisi mahdollisimman pian.
- Näytä seurantakortti ja tämä pakkauseloste kaikille sinua hoitaville lääkäreille, muillekin kuin neurologille.

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

**Tehoaako TYSABRI aina?**

Elimistön luontainen puolustusjärjestelmä saattaa ajan mittaan tehdä TYSABRI-valmisteen tehottomaksi joillakin TYSABRI-hoitoa saavilla potilailla (elimistö kehittää vasta-aineita TYSABRI-

valmisteele). Lääkärisi voi määrittää verikokeen avulla, tehoaako TYSABRI, ja tarvittaessa lopettaa TYSABRI-hoidon.

## 5. TYSABRI-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

### **Avaamaton injektiopullo:**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä TYSABRI-valmistetta etiketissä ja pahvipakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

### **Laimennettu liuos:**

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

Älä käytä TYSABRI-valmistetta jos havaitset injektiopullossa olevassa nesteessä hiukkasia ja/tai värimuutoksia.

## 6. MUUTA TIETOA

### **Mitä TYSABRI sisältää**

Yksi 15 ml:n injektiopullo konsentraattia sisältää 300 mg natalitsumabia (20 mg/ml).

Muut aineet ovat:

Yksiemäksinen natriumfosfaatti, monohydraatti

Kaksiemäksinen natriumfosfaatti, heptahydraatti

Natriumkloridi

Polysorbaatti 80 (E433)

Injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

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

TYSABRI on laimennettava ennen lääkkeenantoa.

### **Myyntiluvan haltija**

Elan Pharma International Ltd.

Monksland

Athlone

County Westmeath

Irlanti

### **Valmistaja**

Biogen Idec B.V.

Robijnlaan 8

NL-2132 Hoofddorp

Alankomaat

Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS

Biogen Idec Allé 1

DK-3400 Hillerød

Tanska

Formatted: Finnish

Formatted: Finnish

Lisätietoja tästä lääkkeestä antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja. Nämä tiedot löytyvät selosteen lopusta.

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

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

**България**  
ТП ЕВОФАРМА  
Тел.: +359 2 962 12 00

**Magyarország**  
Gedeon Richter Plc.  
Tel.: +36 1 505 7032

Formatted: German  
(Germany)

**Česká republika**  
Biogen Idec (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: +420 222 191 640

**Malta**  
Interpharma Co. Ltd  
Tel: +356 21354582

**Danmark**  
Biogen Idec Denmark A/S  
Tlf: +45 77 41 57 88

**Nederland**  
Biogen Idec International B.V.  
Tel: +31 20 542 2000

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

**Norge**  
Biogen Idec Norway AS  
Tlf: +47 23 12 05 08

**Eesti**  
Richter Gedeon Eesti filiaal  
Tel: +372 742 0200

**Österreich**  
Biogen Idec Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

Formatted: German  
(Germany)

**Ελλάδα**  
Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 210 8771500

**Polska**  
Gedeon Richter Plc. S.A.  
Tel.: +48 22 642 67 39

**España**  
Biogen Idec Iberia SL  
Tel: +34 91 310 7110

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

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

**România**  
MEDISON PHARMA SRL  
Tel: +40 31 7104035

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

**Slovenija**  
Biogen Idec d.o.o.  
Tel: +386 1 58 99 104

**Ísland**  
Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**  
Biogen Idec (Slovak republic) s.r.o  
Tel: +421 2 324 101 88

**Italia**  
Biogen-Dompé s.r.l.  
Tel: +39 02 583 831

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

**Κύπρος**

Genesis Pharma Cyprus Ltd  
Τηλ: +3572 2 769946

**Sverige**

Biogen Idec Sweden AB  
Tel: +46 8 594 118 99

**Latvija**

Gedeon Richter Plc.  
Tel: +37 16 784 5338

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

Gedeon Richter Plc.  
Tel: +37 05 268 5392

Formatted: Portuguese  
(Portugal)

Formatted: Portuguese  
(Portugal)

Formatted: Portuguese  
(Portugal)

Formatted: German  
(Germany)

Formatted: German  
(Germany)

Formatted: German  
(Germany)

**Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}.**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta  
<http://www.emea.europa.eu/>

-----  
--

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

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