

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

TYSABRI 300 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' koncentrat fih 20 mg ta' natalizumab.

Meta jiġi dilwit (ara sezzjoni 6.6), is-soluzzjoni għall-infużjoni fiha madwar 2.6 mg/ml ta' natalizumab.

Natalizumab huwa antikorp rikombinat umanizzat anti- α 4-integrin prodott minn razza ta' ċelluli tal-ġrieden permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett fih 2.3 mmol (jew 52 mg) ta' sodium. Meta jiġi dilwit f'100 ml ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) il-prodott mediċinali ikun fih 17.7 mmol (jew 406 mg) ta' sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni bla kulur, ċara għal kemmxejn tkanġi.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

TYSABRI huwa indikat bħala monoterapija li timmodifika l-marda f'adulti bi sklerozi multipla attiva ħafna li tirkada u tbatti għall-gruppi ta' pazjenti li ġejjin:

- Pazjenti li għandhom marda attiva ħafna għalkemm kors sħiħ u adegwat ta' kura b' mill-inqas terapija li timmodifika l-marda (DMT) waħda (għall-eċċezzjonijiet u informazzjoni dwar perjodi ta' tneħħija (washout periods) ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1)

jew

- Pazjenti bi sklerozi multipla severa li tirkada u tbatti u li qed tiżviluppa malajr definiti b'żewġ episodji jew aktar ta' rkadar li jikkawżaw diżabilità f'sena, u b'leżjoni waħda jew aktar li tidher aħjar b'Gadolinium f'MRI tal-moħħ jew bi żjieda sinnifikanti fil-kwantità ta' leżjonijiet T2 meta mqabbel ma' MRI reċenti ta' qabel.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Terapija b'TYSABRI għandha tinbada u tiġi sorveljata b'mod kontinwu minn tobbja speċjalizzati b'esperjenza fid-dijanjożi u l-kura ta' kundizzjonijiet newroloġiċi, f'ċentri b'aċċess f'waqtu ta' MRI.

Pazjenti kkurati b'TYSABRI għandhom jingħataw kartuna ta' allarm tal-pazjenti u għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskji ta' dan il-prodott mediċinali (ara wkoll il-fuljett ta' tagħrif). Wara sentejn ta' kura, il-pazjenti għandhom jiġu infurmati mill-ġdid dwar ir-riskji ta' TYSABRI, speċjalment dwar iż-żjeda fir-riskju ta' Lewkoenċefalopatija Multifokali Progressiva (PML), u flimkien mal-persuni li jieħdu hsiebhom għandhom jiġu mgharrfa dwar is-sinjali u s-sintomi bikrija ta' PML.

Għandhom ikunu disponibbli rizorsi għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u aċċess għall-MRI.

Xi pazjenti setgħu kienu esposti għall-prodotti mediċinali immunosoppressivi (e.ż. mitoxantrone, cyclophosphamide, azathioprine). Dawn il-prodotti mediċinali għandhom il-potenzjal li jikkawżaw immunosoppressjoni mtawwla, anki wara li jitwaqqaf id-dożagġ. Għalhekk, it-tabib għandu jikkonferma li dawn il-pazjenti m'għandhomx immunità mdgħajjfa qabel ma tinbada kura b'TYSABRI (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Požoloġija

TYSABRI 300 mg jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini darba kull 4 ġimgħat.

Kontinwazzjoni tat-terapija għandha tiġi kkunsidrata mill-ġdid b'attenzjoni f'pazjenti li ma wrew l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku wara 6 xhur.

Data dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' natalizumab wara sentejn kienet iġġenerata minn studji kkontrollati u *double-blind*. Wara sentejn, kontinwazzjoni tat-terapija għandha tiġi kkunsidrata biss wara stima mill-ġdid tal-potenzjal għall-benefiċċji u riskji. Il-pazjenti għandhom jerġgħu jiġu infurmati dwar il-fatturi ta' riskju għal PML, bħal tul tal-kura, użu ta' immunosoppressanti qabel ma tircievi TYSABRI u l-preżenza ta' antikorpi kontra l-virus ta' John Cunningham (JCV) (ara sezzjoni 4.4.).

Għoti mill-ġdid

L-effikaċja ta' għotja mill-ġdid għadha ma ġietx determinata s'issa, għas-sigurtà ara sezzjoni 4.4

Popolazzjonijiet speċjali

Persuni aktar anzjani

L-użu ta' TYSABRI f'pazjenti b'eta' ta' aktar minn 65 mhux irrakkomandat minhabba n-nuqqas ta' tagħrif f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliewi u tal-fwied

Ma sarux studji biex jiġu eżaminati l-effetti ta' indeboliment tal-kliewi u tal-fwied.

Il-mekkaniżmu għall-eliminazzjoni u r-riżultati minn farmakokinetika tal-popolazzjoni jissuggerixxu li mhux neċessarju aġġustament fid-doża f'pazjenti f'indeboliment tal-kliewi u tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' TYSABRI fit-tfal u adolexxenti li għandhom sa 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8 u 5.1.

Metodu ta' kif għandu jingħata

TYSABRI hu għall-użu ġol-vini.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Wara d-dilwizzjoni (ara sezzjoni 6.6), l-infużjoni għandha tingħata fuq madwar siegħa u l-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati waqt l-infużjoni u għal siegħa wara li tintem l-infużjoni għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva.

TYSABRI m'għandux jingħata bħala injezzjoni bolus.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal natalizumab jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML).

Pazjenti b'riskju akbar għall-infezzjonijiet opportunistiċi, fosthom pazjenti b'immunità mdgħajffa (inkuż dawk li bħalissa qed jieħdu terapiji immunosoppressivi jew dawk b'immunità mdgħajffa minhabba terapija preċedenti) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Użu flimkien ma' DMTs oħrajn.

Tumuri malinn magħrufa, minbarra pazjenti b'karċinoma kutanja taċ-ċellula bażika.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Lewkoenċefalopatija Multifokali Progressiva (PML)

L-użu ta' TYSABRI kien assoċjat ma' żjieda fir-riskju ta' PML, infezzjoni opportunistika kkawżata mill-virus JC, li tista' tkun fatali jew twassal għal diżabilità severa. Minhabba din iż-żjieda fir-riskju ta' żvilupp ta' PML, il-benefiċċji u riskji ta' kura b'TYSABRI għandhom jiġu kkunsidrati mill-ġdid b'mod individwali mit-tabib speċjalist u l-pazjent; il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati f'intervalli regolari matul il-kura kollha u għandhom jingħataw istruzzjonijiet flimkien mal-persuni li jieħdu ħsiebhom dwar sinjali u sintomi bikrin ta' PML. Il-virus JC jikkawża wkoll newropatija taċ-ċelluli granuli (granule cell neuronopathy, GCN)) ta' JCV li ġiet irrappurtata f'pazjenti kkurati b'TYSABRI. Is-sintomi ta' JCV GCN huma simili għas-sintomi ta' PML (i.e. sindrome ċerebellari).

Il-fatturi ta' riskju li ġejjin huma assoċjati ma' riskju akbar ta' PML.

- Il-preżenza ta' antikorpi kontra JCV.
- Tul tal-kura, speċjalment aktar minn sentejn. Wara sentejn, il-pazjenti għandhom jiġu infurmati mill-ġdid dwar ir-riskju ta' PML b'TYSABRI.
- Użu ta' immunosoppressanti qabel ma tircievi TYSABRI.

Pazjenti li huma pożittivi għall-antikorpi kontra JCV huma f' riskju akbar li jiżviluppaw PML meta mqabbla ma' pazjenti li huma negattivi għall-antikorpi kontra JCV. Pazjenti li jkollhom it-tliet fatturi ta' risju kollha għal PML (jiġifieri, huma pożittivi għall-antikorpi kontra JCV u jkunu rċevew terapija b'TYSABRI għal aktar minn sentejn, u rċevew terapija b'immunosoppressanti qabel) għandhom riskju sinifikament ogħla ta' PML.

F'pazjenti li jkunu pożittivi għal antikorpi kontra JCV, ikkurati b'TYSABRI, li ma jkunux użaw terapija b'immunosoppressanti fil-passat, il-livell ta' rispons ta' antikorpi kontra JCV (indici) hu assoċjat mal-livell ta' riskju għal PML.

F'pazjenti kkunsidrati li jinsabu f' riskju għoli, kura b'TYSABRI għandha titkompla biss jekk il-benefiċċji jegħlbu r-riskji. Għall-istima tar-riskju ta' PML fis-sottogruppi differenti ta' pazjenti, jekk jogħġbok irreferi għall-*Informazzjoni għat-Tabib u l-Linji Gwida għall-Immaniġġar*.

Ittestjar għal antikorpi kontra JCV

Ittestjar għall-antikorpi kontra JCV jipprovdi informazzjoni ta' appoġġ għal stratifikazzjoni tar-riskju ta' kura b'TYSABRI. Huwa rrakkomandat ittestjar għal antikorpi kontra JCV fis-serum qabel tinbeda t-terapija b'TYSABRI jew f'pazjenti li qed jirċievu l-prodott mediċinali li għandhom stat ta' antikorpi mhux magħruf. Pazjenti negattivi għal antikorpi kontra JCV jistgħu xorta jkollhom riskju ta' PML għal raġunijiet bħal infezzjoni ġdida JCV, stat varjabbli ta' antikorpi jew riżultat ta' test negattiv falz. F'pazjenti negattivi għall-antikorpi kontra JCV huwa rrakkomandat ittestjar mill-ġdid kull 6 xhur. Hu rakkomandat li jsir ittestjar mill-ġdid ta' pazjenti li jkollhom indici baxx u l-ebda storja medika ta' użu ta' immunosoppressanti fil-passat. Dan għandu jsir kull 6 xhur għaladarba jilhq u l-punt ta' sentejn ta' kura.

L-analiżi ta' antikorpi kontra JCV (ELISA) m'għandhux jintuża għad-dijanżosi ta' PML. L-użu ta' plazmaferesi (PLEX) jew immunoglobulina ġol-vini (IVIg) jista' jaffettwa l-interpretazzjoni utli tal-ittestjar għal antikorpi kontra JCV fis-serum. Il-pazjenti m'għandhomx jiġu ttestjati għal antikorpi kontra JCV fi żmien ġimagħtejn minn PLEX minhabba t-tneħħija tal-antikorpi mis-serum, jew fi żmien 6 xhur minn IVIg (i.e. 6 xhur = 5x il-half-life għall-immunoglobulini).

Għal aktar informazzjoni dwar l-ittestjar għal antikorpi kontra JCV, jekk jogħġbok ara l-Linji Gwida ta' *Informazzjoni lit-Tabib u Mmaniġġar*.

MRI screening għal PML

Qabel ma tinbeda l-kura b'TYSABRI, għandu jkun disponibbli MRI riċenti (ġeneralment sa 3 xhur) bħala referenza, u dan għandu jiġi ripetut mill-inqas fuq bażi ta' kull sena. MRIs aktar frekwenti (eż. fuq bażi ta' minn 3 sa 6 xhur) bl-użu ta' protokoll imqassar, għandhom jiġu kkunsidrati għal pazjenti f'riskju ogħla ta' PML. Dan jinkludi:

- Pazjenti li jkollhom it-tliet fatturi kollha ta' riskju għal PML (i.e., ikunu pożittivi għal antikorpi kontra JCV u jkunu rċievew aktar minn sentejn ta' terapija b'TYSABRI, u jkunu rċievew terapija b'immunosoppressanti fil-passat),

jew

- Pazjenti b'indici għoli ta' antikorpi kontra JCV li jkunu rċievew aktar minn sentejn ta' terapija b'TYSABRI, u ma jkollhom l-ebda storja medika ta' terapija b'immunosoppressanti.

Evidenza kurrenti tissuggerixxi li r-riskju ta' PML hu baxx f'indici daqs jew inqas minn 0.9, u jiżded b'mod sostanzjali f'indici ta' aktar minn 1.5 għal pazjenti li kienu fuq kura b'TYSABRI għal aktar minn sentejn (ara l-Linji Gwida ta' *Informazzjoni lit-Tabib u Mmaniġġar għal aktar informazzjoni*).

Ma twettqux studji biex jevalwaw l-effikaċja u s-sigurtà ta' TYSABRI meta l-pazjenti jinqalbu minn DMTs b'effett immunosoppressanti. Mhux magħruf jekk il-pazjenti li jaqilbu minn dawn it-terapiji għal TYSABRI ikollhomx riskju akbar ta' PML, u għalhekk dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'mod aktar frekwenti (i.e. bħall-pazjenti li jaqilbu minn immunosoppressanti għal TYSABRI).

Il-PML għandha tiġi kkunsidrata bħala dijanjosi differenzjali fi kwalunkwe pazjent li jkun qed jieħu TYSABRI u li juri sintomi newroloġiċi u/jew leżjonijiet godda tal-moħħ fuq l-MRI. Gew irrappurtati kazijiet ta' PML asintomatika bbażati fuq MRI, u DNA JCV pożittiva fil-fluwidu ċerebrospinali.

It-tobba għandhom jirreferu għal-Linji Gwida ta' Informazzjoni lit-Tabib u Mmaniġġjar għal aktar informazzjoni dwar l-immaniġġjar tar-riskju ta' PML f'pazjenti kkurati b'TYSABRI.

Jekk ikun hemm suspett ta' PML jew JCV GCN, aktar dożaġġ għandu jiġi sospiż sakemm tiġi eskluża PML.

It-tabib għandu jeżamina l-pazjent biex jiddetermina jekk is-sintomi humiex indikattivi ta' disfunzjoni newroloġika u jekk dan hu l-każ, jekk dawn is-sintomi humiex tipiċi ta' MS jew li possibilmment jissuġġerixxu PML jew JCV GCN. Jekk ikun hemm xi dubji, għandu jiġi kkunsidrat li jsiru aktar eżamijiet, inluż scan ta' l-MRI preferibbilment b'kuntrast (imqabbel ma' MRI fil-linja bażi ta' qabel il-kura), l-eżaminazzjoni tas-CSF għal DNA Virali JC u ripetizzjoni ta' valutazzjonijiet newroloġiċi kif deskritt fl-Informazzjoni għat-Tabib u Linji Gwida għall-Immaniġġjar (ara gwida ta' edukazzjoni). Ladarba it-tabib jeskludi PML u/jew JCV GCN, (jekk hemm bżonn billi jiġu ripetuti immaġini kliniċi u/jew investigazzjonijiet tal-laboratorju jekk jibqa' suspett kliniku), l-ghotja ta' TYSABRI tista' titkompla.

It-tabib għandu joqod attent hafna għal sintomi li jissuġġerixxu PML u/jew JCV GCN li l-pazjent jista' ma jindunax bihom (e.ż. sintomi konoxxittivi psikjatriċi jew sindrome ċerebelleri). Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati wkoll sabiex jinfurmaw lis-sieheb tagħhom jew daww li qed jieħdu kura għal il-kura tagħhom, minhabba li huma jistgħu jinnutaw sintomi li l-pazjent ma jindunax bihom.

PML kienet irrappurtata wara t-twaqqif ta' TYSABRI f'pazjenti li ma kellhomx sejbiet li jissuġġerixxu PML fil-hin tal-waqfien. Il-pazjenti u t-tobba għandhom ikomplu jsegwu l-istess protokoll ta' monitoraġġ u jkunu attenti għal kwalunkwe sinjali jew sintomi godda li jistgħu jissuġġerixxu PML għal madwar 6 xhur wara t-twaqqif ta' TYSABRI.

Jekk pazjent jiżviluppa PML l-ghotja ta' TYSABRI għandha tiġi mwaqqfa għal kollox.

Wara rikostituzzjoni tas-sistema mmunitarja f'pazjenti b'PML b'immunità mdgħajffa, kien hemm titjib fir-riżultat.

PML u IRIS (Sindrome Infjammatorja tar-Rikostituzzjoni Immuni)

IRIS iseħħ kważi fil-pazjenti kollha b'PML li jieħdu l-prodott medicinali wara l-irtirar jew it-tneħħija ta' TYSABRI, eż permezz ta' bdil tal-plażma (ara sezzjoni 5.2). IRIS huwa maħsub li jirriżulta minn restawr tal-funzjoni immuni f'pazjenti b'PML, li jista' jwassal għal kumplikazzjonijiet newroloġiċi serji u jista' jkun fatali. Għandha ssir sorveljanza għall-iżvilupp ta' IRIS, li tkun seħħet fi żmien granet sa diversi ġimgħat wara l-bdil tal-plażma f'pazjenti b'PML ikkurati b'TYSABRI, u matul l-irkupru minn PML għandha tingħata kura xierqa għall-infjammazzjoni assoċjata (għal aktar taġġir ara Informazzjoni għat-Tabib u l-Linji Gwida għall-Immaniġġjar).

Infezzjonijiet li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi oħra

Infezzjonijiet opportunistiċi oħra gew irrappurtati bl-użu ta' TYSABRI, speċjalment f'pazjenti bil-marda ta' Crohn li kellhom immunità mdgħajffa li kellhom fl-istess waqt marda oħra sinifikanti,

izda żjieda fir-riskju ta' infezzjonijiet opportunistiċi oħra bl-użu tal-prodott mediċinali f'pazjenti li m'għandhomx mard ieħor fl-istess hin bħalissa ma tistax tiġi eskluża. Instabu wkoll infezzjonijiet opportunistiċi f'pazjenti b'MS kkurati b'TYSABRI bħala monoterapija (ara sezzjoni 4.8).

TYSABRI iżid ir-riskju li jiżviluppaw enċefalite u meningite kkawżati minn viruses ta' herpes simplex u varicella zoster. Każijiet serji, ta' theddida għall-ħajja, u xi kultant fatali ġew irrappurtati fl-isfond ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti bi sklerożi multipla li kienu qed jirċievu TYSABRI (ara sezzjoni 4.8). Jekk isehħu herpes enċefalite jew meningite, il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf, u għandha tingħata kura xierqa għal herpes enċefalite jew meningite.

Nekrozi retinali akuta (ARN, acute retinal necrosis) hi infezzjoni virali rari fulminanti tar-retina kkawżata mill-familja tal-viruses tal-herpes (eż. varicella zoster). ARN ġiet osservata f'pazjenti li kienu qed jingħataw TYSABRI u tista' potenzjalment tikkawża li dak li jkun jaġhma. Pazjenti li jkollhom sintomi tal-għajnejn bħal tnaqqis fiċ-ċarezza viżwali, ħmura u wġiġh fl-għajnejn, għandhom jiġu rreferuti għal screening tar-retina għal ARN. Wara dijanjosi klinika ta' ARN, it-twaqqif ta' TYSABRI għandu jiġi kkunsidrat f'dawn il-pazjenti.

It-tobba għandhom ikunu konxji mill-possibilità li infezzjonijiet opportunistiċi oħra jistgħu jsehħu waqt terapija b'TYSABRI u għandhom jinkluduhom fid-dijanjozi divrenzjali ta' infezzjonijiet li jsehħu f'pazjenti kkurati b'TYSABRI. Jekk ikun hemm suspett ta' infezzjoni opportunistika, l-għotja ta' TYSABRI għandha titwaqqaf sakemm dawn l-infezzjonijiet jistgħu jiġu esklużi permezz ta' aktar eżamijiet.

Jekk pazjent li qed jieħu TYSABRI jiżviluppa infezzjoni opportunistika, l-għotja tal-prodott mediċinali għandha titwaqqaf għal kollox.

Gwida ta' edukazzjoni

It-tobba kollha li għandhom il-hsieb li jippreskrivu TYSABRI għandhom jassiguraw li huma familjari ma' l-Infurmazzjoni għat-Tabib u Linji Gwida għall-Immaniġġjar.

It-tobba għandhom jiddiskutu l-benefiċċji u r-riskji ta' terapija b'TYSABRI mal-pazjent u għandhom jipprovdulu Kartuna ta' Allarm. Il-pazjenti għandhom jiġu nfurmati li jekk jizviluppaw xi infezzjoni għandhom jinfirmaw lit-tabib tagħhom li qed jiġu kkurati b'TYSABRI.

It-tobbagħandhom jikkonsultaw lil pazjenti dwar l-importanza tad-doża mhux interrotta, partikolarment fil-bidu tat-trattament (ara sensitività eċċessiva).

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva kienu assoċjati ma' TYSABRI, inkluż reazzjonijiet sistemici serji (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet normalment sehħew waqt l-infużjoni jew sa siegħa wara t-tmiem tal-infużjoni. Ir-riskju ta' sensitività eċċessiva kienet l-akbar b'infużjonijiet tal-bidu u f'pazjenti li huma esposti mill-ġdid għal TYSABRI wara espożizzjoni qasira fil-bidu (wieħed jew tnejn infużjonijiet) u perijou estiż (tlett xhur jew aktar) mingħajr kura. Madankollu, r-riskju ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għandhom jiġu kkunsidrati f'kull infużjoni li tingħata.

Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati waqt l-infużjoni u sa siegħa wara t-tmiem tal-infużjoni (ara sezzjoni 4.8). Riżorsi għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet ta' ipersensittività għandhom ikunu disponibbli.

Ma' l-ewwel sintomi jew sinjali ta' sensitività eċċessiva, waqqaf l-għotja ta' TYSABRI u ibda' terapija xierqa.

Pazjenti li kellhom esperjenza ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għandhom iwaqqfu għal kollox il-kura b'TYSABRI.

Kura b'immunosoppressanti fl-istess waqt

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' TYSABRI meta jinghata flimkien ma' terapiji immunosoppressivi u antineoplastiċi oħra għadhom ma' ġewx stabbiliti għal kollox. L-użu ta' dawn l-aġenti fl-istess waqt ma' TYSABRI jista' jżid ir-riskju ta' infezzjonijiet, inkluż infezzjonijiet opportunistiċi, u huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Fi provi kliniċi ta' Fażi III b'MS, kura flimkien tal-irkadar b'kors qasir ta' kortikosteroidi ma' kienu assoċjati ma' żjieda fir-rata ta' infezzjoni. Korsijiet qosra ta' kortikosteroidi jistgħu jinghataw flimkien ma' TYSABRI.

Kura fil-passat b'terapiji immunosoppressivi jew immunomodulatorji

Pazjenti bi storja medika ta' mediċini immunosoppressanti huma f'riskju miżjud għal PML. Ma twettqux studji biex jevalwaw l-effikaċja u s-sigurtà ta' TYSABRI meta l-pazjenti jinqalbu minn DMTs b'effett immunosoppressanti. Mhux magħruf jekk il-pazjenti li jaqilbu minn dawn it-terapiji għal TYSABRI ikollhomx riskju akbar ta' PML, u għalhekk dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'mod aktar frekwenti (i.e. bħall-pazjenti li jaqilbu minn immunosoppressanti għal TYSABRI), ara MRI screening għal PML).

Għandha tittihed attenzjoni f'pazjenti li qabel inghataw immunosoppressanti halli jinghata żmien biżżejjed biex tirkupra l-funzjoni immunitarja. It-tobba għandhom jagħmlu valutazzjoni ta' kull każ individwali sabiex jstabilixxu jekk hemmx evidenza ta' stat immunokompromess qabel tinbeda kura b'TYSABRI (ara sezzjoni 4.3).

Meta l-pazjenti jaqilbu minn DMT ieħor għal TYSABRI, il-half-life u l-mod ta' azzjoni tat-terapija l-oħra, iridu jiġu kkunsidrati sabiex jiġi evitat effett immuni addittiv filwaqt li fl-istess hin jiġi mminimizzat ir-riskju tal-attivazzjoni mill-ġdid tal-marda. Għadd tad-Demm Shih (CBC, li jinkludi l-limfoċiti) hu rakkomandat qabel ma jinbeda TYSABRI, biex jiġi żgurati li l-effetti immuni tat-terapija preċedenti (i.e. ċitopenija) jkunu għaddew.

Il-pazjenti jistgħu jaqilbu direttament minn beta interferon jew glatiramer acetate għal TYSABRI dejjem jekk m'hemm l-ebda sinjali ta' anormalitajiet rilevanti relatati mal-kura e.ż. newtopenija, u, lymphopenia.

Meta taqleb minn dimethyl fumarate, il-perjodu ta' tneħħija (washout period) għandu jkun biżżejjed biex l-għadd tal-limfoċiti jirkupra qabel ma tinbeda l-kura b'TYSABRI.

Wara t-twaqqif ta' fingolimod, l-għadd tal-limfoċiti progressivament jiġi lura għall-medda normali fi żmien minn xahar sa xahrejn wara li titwaqqaf it-terapija. Il-perjodu ta' tneħħija (washout period) għandu jkun biżżejjed biex għadd tal-limfoċiti jirkupra qabel ma tinbeda l-kura b'TYSABRI.

Teriflunomide jiġi eliminat bil-mod mill-plażma. Mingħajr proċedura ta' eliminazzjoni mgħaġġla, it-tneħħija ta' teriflunomide mill-plażma tista' tiegħu minn diversi xhur sa sentejn. Proċedura ta' eliminazzjoni mgħaġġla, kif definita fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' teriflunomide, hi rakkomandata, jew alternattivament, il-perjodu ta' tneħħija (washout period) m'għandux ikun ta' inqas minn 3.5 xhur. Il-kawtela hi meħtieġa dwar l-effetti immuni li jseħħu fl-istess hin taqleb il-pazjenti minn teriflunomide għal TYSABRI.

Alemtuzumab għandu effetti immunosoppressivi profondi fit-tul. Billi t-tul attwali ta' dawn l-effetti mhux magħruf, li tibda l-kura b'TYSABRI wara alemtuzumab mhux rakkomandat, hliet jekk il-benefiċċji jkunu jegħlbu b'mod ċar ir-riskji għall-pazjent individwali.

Immunogeniċità

Żjieda fis-severità tal-marda jew episodji relatati mal-infuzjoni jistgħu jindikaw l-iżvilupp ta' antikorpi kontra natalizumab. F' dawn il-każijiet l-preżenza ta' dawn l-antikorpi għandha tiġi evalwata u jekk din tibqa pożittiva f'test ta' konferma wara tal-inqas 6 ġimgħat, il-kura għandha titwaqqaf, la darba anti korpi persistenti huma assoċjati ma tnaqqis sostanzjali f' l-effikaċja ta' TYSABRI u iżid iċ-ċans ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (Ara sezzjoni 4.8).

La darba pazjenti li jrċevew espożizzjoni qasira inizjali ta' TYSABRI u wara perijodu twil mingħajr trattament huma f'riskju oġhla li jiżviluppaw antikorpi kontra natalizumab u/jew sensitività eċċessiva meta jergġhu jiehdu id-doża, il-preżenza ta' l-antikorpi għandha tkun evalwata u jekk dawn jibqgħu pożittivi fit-test konfermatorju wara tal-inqas 6 ġimgħat, il-pazjent m'għandux jibqa' jingħata t-trattament b'TYSABRI.

Avvenimenti epatiċi

Reazzjonijiet avversi spontaġni serji ta' ħsara fil-fwied kienu rrapportati matul il-faži ta' wara l-bejgħ. Dawn il-ħsarat fil-fwied jistgħu jseħħu fi kwalunkwe hin matul il-kura, anki wara l-ewwel doża. F'xi każijiet, ir-reazzjoni seħħet mill-ġdid meta TYSABRI kien introdott mill-ġdid. Xi pazjenti bi storja medika fil-passat ta' testijiet tal-fwied b'riżultat anormali, kellhom aggravament tat-testijiet tal-fwied li jagħtu riżultat anormali waqt li kienu fuq TYSABRI. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati kif suppost għal indeboliment fil-funzjoni tal-fwied, u jingħataw struzzjonijiet biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom fil-każ li jseħħu sinjali u s-sintomi li jindikaw li hemm ħsara fil-fwied, bħal suffejra u rimettar. F'każijiet ta' ħsara sinifikanti fil-fwied, TYSABRI għandu jitwaqqaf.

Twaqqif tat-terapija TYSABRI

Jekk tittieħed deċizzjoni li titwaqqaf il-kura b' natalizumab, it-tabib għandu jkun konxju li natalizumab jibqa' fid-demm, u għandu effetti farmakodinamiċi (e.ż. żjieda fl-għadd ta' limfoċiti) għal madwar 12-il ġimgħa wara l-aħhar doża. Il-bidu ta' terapija oħra waqt dan l-intervall jirriżulta f'espożizzjoni fl-istess waqt għal natalizumab. Għall-prodotti mediċinali bħal interferon u glatiramer acetate, espożizzjoni fl-istess waqt ta' dan it-tul ma kienetx assoċjata ma' riskji ta' sikurtà fi provi kliniċi. M'hemmx tagħrif disponibbli f'pazjenti b'MS dwar l-espożizzjoni fl-istess hin ma' mediċini immunosoppressivi. L-użu ta' dawn il-prodotti mediċinali ftit wara t-twaqqif ta' natalizumab jista' jwassal għall-effett immunosoppressiv miżjud. Dan għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni fuq bażi ta' kull każ b'mod individwali, u jista' jinhtieg perijodu ta' tneħħija għal kollox ta' natalizumab. Korsijiet qosra ta' steroidi wżati għall-kura ta' episodji ta' rkadar ma kienux assoċjati ma' żjieda fl-infezzjonijiet fi provi kliniċi.

Kontenut ta' sodium f'TYSABRI

TYSABRI fih 2.3 mmol (jew 52 mg) ta' sodium f'kull kunjett tal-prodott mediċinali. Meta jiġi dilwit f'100 ml ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) il-prodott mediċinali ikun fih 17.7 mmol (jew 406 mg) ta' sodium f'kull doża. Dan għandu jiġi kkunsidrat minn pazjenti fuq dieta ta' sodium ikkontrollat.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

TYSABRI huwa kontra-indikat flimkien ma' DMTs oħrajn (ara sezzjoni 4.3).

Tilqim

Fi studju randomised, open label ta' 60 pazjent b'MS li tirkadi ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fir-rispons umorali immuni għal *recall* antiġen (*tetanus toxoid*) u kien osservat biss rispons umorali immuni kemmxejn aktar bil-mod u mnaqqas għal *neoantigen* (*keyhole limpet haemocyanin*) f'pazjenti li kienu kkurati b'TYSABRI għal 6 xhur meta mqabbel ma' grupp ta' kontroll mhux ikkurat. Tilqim ħaj ma kienx studjat.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Studji fuq l-animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Dejta minn provi kliniċi, reġistru prospettiv tat-tqala, każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq u l-letteratura disponibbli, ma jissuggerixxux effett ta' esponiment ta' TYSABRI fuq ir-riżultati tat-tqala.

Ir-reġistru prospettiv komplet tat-tqala ta' TYSABRI kien fih 355 tqala b'riżultati disponibbli. Kien hemm 316-il twelid ta' trabi ħajjin, li 29 minnhom ġie rrapportat li kellhom difetti tat-twelid. Sittax mid-29 ġew ikklassifikati bħala difetti maġġuri. Ir-rata ta' difetti tikkorrispondi għar-rati ta' difetti rrapportati f'reġistri oħrajn ta' tqala li kienu jinvolvu pazjenti b'MS. M'hemm l-ebda evidenza ta' andament speċifiku ta' difetti tat-twelid b'TYSABRI.

Każijiet mil-letteratura ppubblikata rrapportataw li ġew osservati tromboċitopenija u anemija temporanji minn ħfief sa moderati fi trabi mwielda lil nisa esposti għal TYSABRI fit-tielet trimestru tat-tqala tagħhom. Għalhekk, hu rakkomandat li trabi tat-twelid ta' nisa esposti għall-prodott mediċinali matul it-tielet trimestru tat-tqala jiġu mmonitorjati għal anormalitajiet ematoloġiċi potenzjali.

Jekk mara toħroġ tqila waqt li qed tiehu TYSABRI, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-prodott mediċinali. Evalwazzjoni dwar il-benefiċċju-riskju tal-użu ta' TYSABRI matul it-tqala għandha tikkunsidra l-kundizzjoni klinika tal-pazjenta u r-ritorn possibbli tal-attività tal-marda wara li tieqaf tiehu il-prodott mediċinali.

Treddigh

Natalizumab hu eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-effett ta' natalizumab fit-trabi tat-twelid/trabi mhux magħruf. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'TYSABRI.

Fertilità

Kien osservat tnaqqis fil-fertilità ta' fniek tal-indi femminili fi studju wieħed b'dozi akbar mid-doża tal-bniedem; natalizumab m'affettwax il-fertilità maskili. Huwa kkunsidrat improbabbli li natalizumab jaffettwaw ir-rendiment tal-fertilità fil-bnedmin wara d-doża massima rakkomandata.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni b'TYSABRI. Madankollu, peress li sturdament kien irrappurtat b'mod komuni, pazjenti li jkollhom din ir-reazzjoni avversa għandhom jiġu avzati biex ma jsuqux jew ihaddmu magni sakemm tkun għaddiet.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fi provi kkontrollati bil-plaċebo f' 1,617 pazjent b' MS kkurat b' natalizumab sa sentejn (plaċebo: 1,135), effetti avversi li wasslu għal twaqqif tat-terapija sehhew f' 5.8% tal-pazjenti kkurati b' natalizumab (plaċebo: 4.8%). Tul is-sentejn li damu l-istudji, 43.5% tal-pazjenti kkurati b' natalizumab irrappurtawa reazzjonijiet avversi tal-medicina (plaċebo: 39.6%).

L-ogħla incidenza ta' reazzjonijiet avversi identifikati minn provi kkontrollati bil-plaċebo b' natalizumab mogħti bid-doża rrakkomandata f' pazjenti bi sklerozi multipla, huma rrappurtati bħala sturdament, tqalligh, urtikarja u roghda ta' bard assoċjati mal-infuzjonijiet.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi rrappurtati b' natalizumab b' incidenza ta' 0.5% akbar minn dik irrappurtat bil-plaċebo huma mniżżla taħt.

Ir-reazzjonijiet huma rrappurtati bħala termini ppreferuti MedDRA taħt is-sistema primarja tal-klassifika tal-organi MedDRA. Il-frekwenzi kienu ddefiniti kif ġej:

Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$).

F' kull sezzjoni ta' frekwenza, r-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Reazzjoni avversa	Kategorija ta' frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Komuni
	Nażofaringite	Komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Urtikarja	Komuni
	Sensittività eċċessiva	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	Komuni
	Sturdament	Komuni
	Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva (PML)	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali	Rimettar	Komuni
	Dardir	Komuni
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Tertir	Komuni
	Deni	Komuni
	Għeja	Komuni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet għall-infuzjoni

Fi provi kliniċi kkontrollati ta' sentejn f' pazjenti b' MS, episodju relatat ma' l-infuzjoni kien definit bħala episodju avvers li sehh waqt l-infuzjoni jew sa siegħa mit-tmiem tal-infuzjoni. Dawn sehhew f' 23.1% tal-pazjenti b' MS kkurati b' natalizumab (plaċebo: 18.7%). Episodji rrappurtati aktar komuni b' natalizumab milli bil-plaċebo inkludew sturdament, tqalligh, urtikarja u roghda ta' bard.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Fi provi kliniċi kkontrollati ta' sentejn f'pazjenti b'MS, reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva seħħew f'mhux aktar minn 4% tal-pazjenti. Reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi seħħew f'anqas minn 1% tal-pazjenti li rċevew TYSABRI. Reazzjonijiet ta' ipersensittività normalment seħħew waqt l-infużjoni jew sa siegħa wara t-tmiem tal-infużjoni (Ara sezzjoni 4.4). Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li seħħew flimkien ma' wiehed jew aktar mis-sintomi li ġejjin: pressjoni baxxa, pressjoni għolja, uġiġħ fis-sider, skomdu fis-sider, qtugħ ta' nifs, anġjoedima, flimkien ma' sintomi aktar komuni bħal raxx u utikarja.

Immunogeniċità

F'10% tal-pazjenti antikorpi kontra natalizumab ġew osservati fi provi kliniċi kkontrollati li damu sentejn f'pazjenti b'MS. Antikorpi persistenti kontra natalizumab (test wiehed possitiv li jerga jagħti l-istess riżultat meta ttestjati mil-ġdid ta' l-anqas 6 ġimgħat wara) żviluppaw f'madwar 6% tal-pazjenti. Antikorpi ġew osservati f'okkażjoni waħda biss f'4% tal-pazjenti l-oħra. Antikorpi persistenti kienu assoċjati ma' tnaqqis sostanzjali fl-effikaċja ta' TYSABRI u ma' incidenza akbar ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva. Effetti mhux mixtieqa oħra relatati mal-infużjoni assoċjati ma' antikorpi persistenti inkludew roġħda ta' bard, tqalligħ, rimettar u fwawar (ara sezzjoni 4.4).

Jekk, wara madwar 6 xhur ta' terapija, antikorpi persistenti huma suspettati, minhabba tnaqqis fl-effikaċja jew minhabba d-dehra ta' episodji relatati ma' l-infużjoni, dawn jistgħu jinstabu u jiġu kkonfermati b'test ieħor 6 ġimgħat wara l-ewwel test pożittiv. Minhabba li l-effikaċja tista' tonqos jew l-incidenza ta' sensitività eċċessiva jew reazzjonijiet relatati ma' l-infużjoni jistgħu jiżdiedu f'pazjent b'antikorpi persistenti, il-kura għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw antikorpi persistenti.

Infezzjonijiet, inkluż PML u infezzjonijiet opportunistiċi

Fi provi kliniċi kkontrollati fuq sentejn f'pazjenti b'MS, ir-rata ta' infezzjoni kienet ta' madwar 1.5 kull sena tal-pazjent kemm fil-pazjenti kkurati b'natalizumab kif ukoll f'dawk ikkurati bil-plaċebo. In-natura tal-infezzjonijiet kienu ġeneralment simili fil-pazjenti kkurati b'natalizumab u f'dawk ikkurati bil-plaċebo. Każ ta' dijareja ikkawżata minn *cryptosporidium* kienet irrappurtata waqt provi kliniċi ta' MS. Fi provi kliniċi oħra, każijiet ta' infezzjonijiet opportunistiċi oħra li wħud minnhom li kienu fatali, kienu rrappurtati. Il-maġġoranza tal-pazjenti ma waqqfux it-terapija b'natalizumab meta kellhom l-infezzjonijiet u l-irkuprar seħħ b'kura xierqa.

Fi provi kliniċi, infezzjonijiet ta' herpes (Varicella-Zoster virus, Herpes-simplex virus) seħħew ftit aktar frekwenti f'pazjenti bil-kura natalizumab minn f'pazjenti bil-kura placebo. F'esperjenza bikrija tas-suq ġew irrappurtati każijiet serji, ta' theddida għall-hajja, u xi kultant fatali ta' enċefalite u meningite kkawżati minn herpes simplex jew varicella zoster f'pazjenti bi sklerozi multipla li kienu qed jirċievu TYSABRI. It-tul tal-kura b'TYSABRI qabel il-bidu tal-marda varja minn ftit xhur sa bosta snin (ara sezzjoni 4.4).

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, każijiet rari ta' ARN ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu TYSABRI. Xi każijiet seħħew f'pazjenti b'infezzjonijiet tal-herpes fis-sistema nervuża ċentrali (CNS, central nervous system) (eż. meningite u enċefalite kkawżati mill-herpes). Każijiet serji ta' ARN, li jaffettwaw għajn waħda jew iż-żewġ għajnejn, wasslu biex x'uħud mill-pazjenti jagħmew. Il-kura rrappurtata f'dawn il-każijiet kienet tinkludi terapija antivirali, u f'xi każijiet, operazzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Każijiet ta' PML kienu rrappurtati minn provi kliniċi, studji ta' osservazzjoni wara t-tqegħid fis-suq u sorveljanza passiva wara t-tqegħid fis-suq. PML ġeneralment twassal għal diżabilità severa jew mewt (ara sezzjoni 4.4). Każijiet ta' JCV GCN ġew irrappurtati wkoll waqt l-użu ta' TYSABRI wara t-tqegħid fis-suq. Is-sintomi ta' JCV GCN huma simili għal PML.

Avvenimenti epatiċi

Każijiet spontanji ta' ħsarat serji fil-fwied, żjieda fl-enzimi tal-fwied, u iperbilirubinemja kienu rrapportati matul il-fażi ta' wara l-bejgħ (ara sezzjoni 4.4).

Anemija u anemija emolitika

Każijiet rari u serji ta' anemija u anemija emolitika ġew irrappurtati f'pazjenti fuq TYSABRI fi studji ta' osservazzjoni wara t-tqegħid fis-suq.

Tumuri malinni

Ma kienitx osservata differenza fir-rata ta' l-inkidenza jew fin-natura tat-tumuri malinni bejn pazjenti kkurati b'natalizumab u dawk kkurati bil-placebo tul is-sentejn ta' kura. Izda, tinħtiegħ sorveljanza fuq perijodu ta' kura itwal qabel ma jista' jiġi eskluż kull effett ta' natalizumab fuq tumuri malinni. Ara sezzjoni 4.3.

Effetti fuq it-testijiet tal-laboratorju

Fi provi kliniċi kkontrollati ta' sentejn f'pazjenti b'MS kura b'TYSABRI kienet assoċjata ma' żjieda fiċ-ċirkolazzjoni ta' limfoċiti, monoċiti, eżinofili, bażofili u ċelluli ħomor tad-demem b'nukleju. Ma kienx hemm żjieda fin-newtrofili. Żjieda mill-linja bażi ta' limfoċiti, monoċiti, eżinofili u bażofili varjat minn 35% sa 140% għal kull tip ta' ċellula individwali iżda l-għadd medju taċ-ċelluli baqa' fil-firxa normali. Waqt kura b'TYSABRI, kien hemm tnaqqis żgħir fl-emoglobina (tnaqqis medju ta' 0.6 g/dl), ematokrita (tnaqqis medju ta' 2%) u fl-għadd taċ-ċelluli ħomor fid-demem (tnaqqis medju ta' $0.1 \times 10^6/l$). Kull tibdil fil-varjabbli ematoloġiċi rritornaw għall-valuri ta' qabel il-kura, normalment f'madwar 16-il ġimgħa mill-aħħar doża tal-prodott mediċinali u t-tibdiliet ma kienux assoċjati ma' sintomi kliniċi. Waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, kien hemm ukoll rapporti ta' eżinofilja (għadd ta' eżinofili $>1,500/mm^3$) mingħajr sintomi kliniċi. F'każijiet bħal dawn fejn terapija b'TYSABRI twaqqfet il-livelli elevati ta' eżinofili reġgħu lura għan-normal.

Popolazzjoni pedjatrika

Avvenimenti avversi serji ġew evalwati f'621 pazjent pedjatriku b'MS li kienu inklużi f'metaanalizi (ara wkoll Sezzjoni 5.1). Fil-limitazzjonijiet ta' din id-*data*, ma kien hemm l-ebda sinjali godda ta' sigurtà identifikati f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Każ wieħed ta' herpes meningite ġie rrapportat fil-metaanalizi. L-ebda każijiet ta' PML ma ġew identifikati fil-metaanalizi, madankollu, PML ġiet irrappurtata f'pazjenti pedjatriċi kkurati b'natalizumab fl-ambitu ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva ma ġie rrapportat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti immunosoppressivi selettivi, Kodiċi ATC: L04AA23.

Effetti farmakodinamici

Natalizumab huwa inibitur selettiv tal-molekola ta' adeżjoni u jeħel mas-sotto-unità $\alpha 4$ tal-integrins umani, li jinstabu fi kwantità għolja fil-wiċċ tal-lewkoċiti kollha, bl-eċċezzjoni tan-newtrofili. Speċifikament, natalizumab jeħel mal-integrin $\alpha 4\beta 1$, u b'hekk jimblokka l-interazzjoni mar-riċettur kumplimentari tiegħu, molekola-1 ta' adeżjoni ta' ċellula vaskulari (VCAM-1), u mal-ligandi osteopontin, u segment-1 ta' konnessjoni (CS-1), dominju ta' splicing alternattiv ta' fibronectin. Natalizumab jimblokka l-interazzjoni ta' integrin $\alpha 4\beta 7$ mal-molekola-1 ta' adeżjoni ta' addressin ta' ċellula mukosali (MadCAM-1). L-alterazzjoni ta' dawn l-interazzjonijiet molekulari tipprevjeni it-transmigrazzjoni ta' lewkoċiti mononuklejari minn go l-endotilju għal ġot-tessut parenkemali nfjammat. Mekkanizmu ieħor ta' azzjoni ta' natalizumab jista' jkun li jissopprimi r-reażjonijiet ta' infjammazzjoni li jkunu għaddejjin fit-tessut marid billi jinibixxi l-interazzjoni tal-lewkoċiti li għandhom $\alpha 4$ mal-ligandi tagħhom fil-matriċi extraċellulari u fuq iċ-ċelluli parenkemali. B'hekk, natalizumab jista' jaħdem biex jissopprimi l-attività infjammatorja preżenti fil-post tal-marda, u jinibixxi aktar migrazzjoni ta' ċelluli immuni ġot-tessuti nfjammati.

F'MS, huwa maħsub li l-leżjonijiet jseħħu meta l-limfoċiti-T attivati jaqsmu l-barriera ta' bejn id-demm u l-moħħ (BBB). Il-migrazzjoni tal-lewkoċiti mill-BBB tinvolvi interazzjoni bejn il-molekoli ta' adeżjoni fuq iċ-ċelluli nfjammati u ċ-ċelluli endotiljali tal-ħajt tal-kanal. L-interazzjoni bejn $\alpha 4\beta 1$ u l-miri tagħha hija parti importanti tal-infjammazzjoni patoloġika fil-moħħ u disintegrazzjoni ta' dawn l-interazzjonijiet twassal għal tnaqqis fl-infjammazzjoni. Taħt kundizzjonijiet normali, VCAM-1 ma jinstabx fil-parenkima tal-moħħ. Izda fil-preżenza ta' ċitokini li jippromwovu l-infjammazzjoni, tiġi attivata aktar mis-soltu l-VCAM-1 fuq iċ-ċelluli endotiljali u possibilmint fuq iċ-ċelluli glijali qrib il-postijiet ta' infjammazzjoni. Fis-sitwazzjoni ta' infjammazzjoni tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) f'MS, hija l-interazzjoni ta' $\alpha 4\beta 1$ ma' VCAM-1, CS-1 u osteopontin li timmedja it-twaħħil sod u t-transmigrazzjoni tal-lewkoċiti ġol-parenkima tal-moħħ u tista' tipperpetwa l-kaskata infjammatorja fit-tessut CNS. Imblokk tal-interazzjonijiet molekulari ta' $\alpha 4\beta 1$ minn mal-miri tiegħu inaqqas l-attività infjammatorja preżenti fil-moħħ f'MS u jinibixxi aktar migrazzjoni ta' ċelluli mmuni għal ġot-tessut infjammat, u b'hekk inaqqas il-formazzjoni u t-tkabbir ta' leżjonijiet ta' MS.

Effikaċja klinika

L-effikaċja bħala monoterapija kienet evalwata fi studju randomised, double-blind, kkontrollat bil-plaċebo u li dam sentejn (studju AFFIRM) f'pazjenti b'MS li tirkada u tbatti li esperjenzaw minn ta' l-inqas episodju wieħed ta' rkadar waqt is-sena ta' qabel ma daħlu u kellhom punteġġ Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) ta' bejn 0 u 5. L-eta' medjana kienet ta' 37 sena, b'tul medjan tal-marda ta' 5 snin. Il-pazjenti kienu randomised f'proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu TYSABRI 300 mg (n = 627) jew plaċebo (n = 315) kull 4 ġimġhat sa 30 infużjoni. Valutazzjonijiet newroloġiċi saru kull 12-il ġimġha u meta kien hemm suspett ta' rkadar. Valutazzjoni b'MRI għall-leżjonijiet msaħħa f'T1 u li tidher aħjar b'Gadolinium (Gd) u leżjonijiet iperintensi f'T2 saru kull sena.

Il-karatteristiċi ta' l-istudju u r-riżultati huma pprezentati fit-tabella taħt.

Studju AFFIRM: Karatteristiċi prinċipali u riżultati	
Disinn	Monoterapija; prova randomised, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo, fi gruppi parallel, li dam 120 ġimġha
Sogġetti	RRMS (kriterji McDonald)
Kura	Plaċebo / Natalizumab 300 mg i.v. kull 4 ġimġhat
Mira ta' l-ewwel sena	Rata ta' rkadar
Mira tat-tieni sena	Progressjoni fl-EDSS
Miri sekondarji	Varjabbli derivati mir-rata ta' rkadar / varjabbli derivati mill-MRI
Sogġetti	Plaċebo Natalizumab

Studju AFFIRM: Karatteristiċi prinċipali u riżultati		
Randomised	315	627
Temnew l-ewwel sena	296	609
Temnew it-tieni sena	285	589
Eta' snin, medjan (firxa)	37 (19-50)	36 (18-50)
Passat-MS snin, medjan (firxa)	6.0 (0-33)	5.0 (0-34)
Tul ta' żmien mid-dijanjożi, snin medjan (firxa)	2.0 (0-23)	2.0 (0-24)
Episodji ta' rkadar fit-tmax-il xahar ta' qabel, medjan (firxa)	1.0 (0-5)	1.0 (0-12)
Linja bażika-EDSS, medjan (firxa)	2 (0-6.0)	2 (0-6.0)
Riżultati		
Rata ta' rkadar annwali		
Wara l-ewwel sena (mira primarja)	0.805	0.261
Wara sentejn	0.733	0.235
Sena	Proporzjon tar-rata 0.33 CI _{95%} 0.26; 0.41	
Sentejn	Proporzjon tar-rata 0.32 CI _{95%} 0.26; 0.40	
Bla rkadar		
Wara sena	53%	76%
Wara sentejn	41%	67%
Dizabilità		
Proporzjon li avvanzaw ¹ (12-il ġimgħa ta' konferma; żvilupp primarju)	29%	17%
	Proporzjon ta' riskju 0.58, CI _{95%} 0.43; 0.73, p<0.001	
Proporzjon li avvanzaw ¹ (24 ġimgħa ta' konferma)	23%	11%
	Proporzjon ta' riskju 0.46, CI _{95%} 0.33; 0.64, p<0.001	
MRI (0-sentejn)		
Medjan tat-tibdil % fil-volum ta' leżjonijiet iperintensi f'T2	+8.8%	-9.4% (p<0.001)
Numru medju ta' leżjonijiet godda jew li kibru reċentament li huma iperintensi f'T2	11.0	1.9 (p<0.001)
Numru medju ta' leżjonijiet ipointensi f'T1	4.6	1.1 (p<0.001)
Numru medju ta' feriti li tidher aħjar b'Gd	1.2	0.1 (p<0.001)
¹ Progressjoni tad-dizabilità kienet definita bhala żjieda ta' l-inqas punt fuq l-EDSS mill-linja bażika ta' EDSS ≥1.0 miżmum għal 12 jew 24 ġimgħa jew ta' l-inqas żjieda ta' punt u nofs fuq l-EDSS mill-linja bażika ta' EDSS =0 miżmum għal 12 jew 24 ġimgħa.		

Fis-sottogrupp ta' pazjenti indikati għall-kura ta' MS li tirkada u tbatti li qed tevolvi malajr (pazjenti b'2 episodji ta' rkadar jew aktar u ferita waħda Gd+ jew aktar), ir-rata ta' rkadar fis-sena kienet 0.282 fil-grupp ikkurat b'TYSABRI (n = 148) u 1.455 fil-grupp ikkurat bil-plaċebo (n = 61) (p <0.001). L-indiċi ta' riskju għall-progressjoni tad-dizabilità kien 0.36 (95% CI: 0.17, 0.76) p = 0.008. Dawn ir-riżultati inkiżbu minn analiżi *post hoc* u għandhom jiġu nterpretati b'kawtela. Mhux disponibbli tagħrif dwar is-severità ta' rkadar qabel ma ġew inkluzi l-pazjenti fl-istudju.

Analizi interim tar-riżultati (sa Mejju 2015) mill-Programm ta' Osservazzjoni ta' TYSABRI (TOP), li għadu għaddej, li hu studju multiċentriku ta' fażi 4, b'parti waħda (n = 5770), uriet li pazjenti li jaqilbu minn beta interferon (n = 3255) jew GA (n = 1,384) għal TYSABRI, urew tnaqqis sinifikanti u sostnut fir-rata ta' rikaduta annwalizzata ($p < 0.0001$). Il-punteġġi medji ta' EDSS baqgħu stabbli matul 5 snin. B'mod konsistenti mar-riżultati tal-effikaċja osservati għal pazjenti li jaqilbu minn beta interferon jew GA għal TYSABRI, għal pazjenti li jaqilbu minn fingolimod (n = 147) għal TYSABRI, tnaqqis sinifikanti fir-rata ta' rikaduta annwalizzata (ARR) ġie osservat, u dan baqa' stabbli matul sentejn, u l-medja tal-punteġġi ta' EDSS baqgħu simili mil-linja bażi sa Sena 2. Id-daqs limitat tal-kampjun u d-dewmien iqsar tal-esponiment ta' TYSABRI għal dan is-sottogrupp ta' pazjenti, għandu jġi kkunsidrat meta wieħed jinterpreta din id-dejta.

Twettqet metaanalizi wara t-tqegħid fis-suq bl-użu ta' *data* minn 621 pazjent pedjatriku b'MS ikkurati b'TYSABRI (età medjana ta' 17-il sena, il-medda kienet 7-18-il sena, 91% kellhom ≥ 14 -il sena). F'din l-analizi, sottosett limitat ta' pazjenti b'*data* dwar disponibbli qabel il-kura (158 mis-621 pazjent), wera tnaqqis fl-ARR minn 1.466 (95% CI 1.337, 1.604) qabel il-kura għal 0.110 (95% CI 0.094, 0.128).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara għotja ripetuta ġol-vini ta' doża ta' 300 mg ta' natalizumab f'pazjenti b'MS, il-medja ta' konċentrazzjoni massima osservata fis-serum kienet ta' 110 ± 52 $\mu\text{g/ml}$. Il-medja ta' konċentrazzjonijiet fi stat stabbli ta' natalizumab tul il-perijodu ta' dożaġġ varjat minn 23 $\mu\text{g/ml}$ sa 29 $\mu\text{g/ml}$. It-tul ta' żmien mistenni biex jintlaħaq stat stabbli kien ta' madwar 36 ġimgha.

Twettqet analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni fuq kampjuni ta' l fuq minn 1,100 pazjenti b'MS li kienu qed jirċievu dozi ta' natalizumab li varjaw minn 3 sa 6 mg/kg. Minn dawn, 581 pazjent rċevew doża fissa ta' 300 mg bħala monoterapja. Il-medja \pm SD tat-tneħħija fi stat stabbli kienet ta' 13.1 ± 5.0 ml/h, b' medja \pm SD tal-*half-life* ta' 16 ± 4 ġranet. L-analizi esplorat l-effetti ta' kovarjanti magħżula inkluż piż tal-ġisem, età, sess, funzjoni tal-fwied u tal-kliwi, u l-preżenza ta' antikorpi għal natalizumab fuq il-farmakokinetika. Il-piż tal-ġisem u l-preżenza ta' antikorpi għal natalizumab biss instabu li jinfluwenzaw id-dispożizzjoni ta' natalizumab. Instab li l-piż tal-ġisem influwenza t-tneħħija f'mod inqas minn proporzjonali, b'tali mod li tibdil ta' 43% fil-piż tal-ġisem wassal għall-tibdil ta' 31% sa 34% fit-tneħħija. It-tibdil fit-tneħħija ma kienetx klinikament sinifikanti. Il-preżenza ta' antikorpi persistenti għal natalizumab ziedu t-tneħħija ta' natalizumab b'madwar 3-darbiet, konsistenti ma' tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' natalizumab osservati f'pazjenti li kellhom antikorpi persistenti, (ara sezzjoni 4.8).

Il-farmakokinetika ta' natalizumab f'pazjenti pedjatriki b'MS ma ġietx stabbilita. Il-farmakokinetika ta' natalizumab f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi jew tal-fwied ma ġietx studjata.

L-effett ta' tibdil fil-plażma fuq it-tneħħija u l-farmakodinamika ta' natalizumab kien evalwat fi studju ta' 12-il pazjent b'MS. Estimi tat-tneħħija totali ta' natalizumab wara 3 tibdiliet fil-plażma (fuq intervall ta' 5-8 ijiem) kienu madwar 70-80%. Dawn jaqblu ma' madwar 40% osservati fi studji aktar bikrija fejn il-kejl seħħ wara l-waqfien ta' natalizumab fuq perijodu simili ta' osservazzjoni. L-impatt ta' tibdil fil-plażma fuq ir-restawr ta' migrazzjoni tal-limfoċiti u finalment is-siwi kliniku tiegħu mhux magħruf.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, u effett tossiku fuq il-ġeni, ma' juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Konsistenti ma' l-attività farmakoloġika ta' natalizumab, l-attività mibdula tal-limfoċiti deheret bħala żjieda fiċ-ċelluli bojod fid-demmi kif ukoll żjieda fil-piż tal-milsa fil-maġġoranza tal-istudji *in vivo*. Dawn it-tibdiliet kienu riversibbli u ma dehrux li kellhom xi konsegwenzi tossikoloġiċi avversi.

Fi studji mwettqa fil-ġrieden, ma kienx hemm żjieda fit-tkabbir u l-metastasi taċ-ċelluli tat-tumur ta' melanoma u lewkimja limfoblastika minhabba l-ġhotja ta' natalizumab.

Ma kienu osservati l-ebda effetti klastoġeniċi jew mutaġeniċi fit-testijiet ta' Ames jew ta' abberazzjoni kromożomali umani. Natalizumab ma wera l-ebda effett ta' proliferazzjoni jew ċitotossicità fuq testijiet *in vitro* b'razzez ta' ċelluli tat-tumur pożittivi għal α 4-integrin.

Tnaqqis fil-fertilità ta' fniek ta' l-indi nisa kienet osservata fi studju wiehed b'dożi aktar mid-doża umana; natalizumab ma affettwax il-fertilità fl-irġiel.

L-effett ta' natalizumab fuq ir-riproduzzjoni kienet evalwata f'5 studji, 3 fil-fniek ta' l-indi u 2 f'xadini *cynomolgus*. Dawn l-istudji ma wrew l-ebda evidenza ta' effetti teratoġeniċi jew effetti fuq it-tkabbir tal-frieħ. Fi studju wiehed fi fniek ta' l-indi, kienet innotata tnaqqis żgħir fis-sopravivenza tal-frieħ. Fi studji fix-xadini, in-numru ta' aborti rduppjaw fil-gruppi kkurati b'natalizumab 30 mg/kg meta mqabbla mal-gruppi ta' kontroll pariġġ. Dan kien ir-riżultat ta' inċidenza għolja ta' aborti fil-gruppi kkurati fl-ewwel kohort li ma kienx osservaat fit-tieni kohort. Ma kien hemm l-ebda effett fuq ir-rati ta' abort fl-istudji l-oħra. Studju f'xadini *cynomolgus* tqal wera tibdiliet relatati ma' natalizumab fil-fetu li nkludew anemija ħafifa, għadd imnaqqas ta' plejtlits, żjieda fil-piż tal-milsa u tnaqqis fil-piż tal-fwied u tat-timu. Dawn it-tibdiliet kienu assoċjati ma' żjieda fl-ematopoesi ekstramedullari tal-milsa, atrofija tat-timu u tnaqqis fl-ematopoesi tal-fwied. L-għadd tal-plejtlits naqsu wkoll fil-frieħ li twieldu minn ommijiet kkurati b'natalizumab sat-twelid, iżda ma kien hemm l-ebda evidenza ta' anemija f'dawn il-frieħ. It-tibdiliet kollha kienu osservati f'dożi għola mid-doża tal-bniedem u kienu osservati wara t-tneħħija ta' natalizumab.

F'xadini *cynomolgus* kkurati b'natalizumab sat-twelid, livelli baxxi ta' natalizumab instabu fil-ħalib tas-sider ta' xi annimali.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium phosphate, monobasic, monohydrate
Sodium phosphate, dibasic, heptahydrate
Sodium chloride
Polysorbate 80 (E433)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

TYSABRI m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

Erba' snin

Soluzzjoni dilwita

Wara d-dilwazzjoni b'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, huwa rakkomandat użu mmedjat. Jekk ma jintużax immedjatament, is-soluzzjoni dilwita għandha tinħażen f'temperatura ta' 2°C - 8°C u infuża sa 8 sigħat wara d-dilwazzjoni. It-tul u l-kundizzjonijiet ta' ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużah.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

15 ml ta' konċentrat f'kunjett (ħgieġ tat-tip I) b'tapp (lasktu chlorobutyl) u sigill (aluminju) b'għatu flip-off.

Daqs tal-pakkett huwa kunjett wieħed f'kull kartuna.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Istruzzjonijiet għall-użu:

- Spezzjona il-kunjett ta' TYSABRI għall-fraġ qabel id-dilwazzjoni u l-għotja. Jekk jiġu osservati l-fraġ u/jew il-likwidu fil-kunjett mhux bla kulur, ċar għal kemmxejn ikaṅġi, l-kunjett m'għandux jintuża.
- Uża teknika asettika meta tipprepara soluzzjoni ta' TYSABRI għall-infużjoni ġol-vini (IV). Nehhi l-għatu flip-off mill-kunjett. Daħhal il-labra tas-siringa ġewwa l-kunjett minn ġewwa ċ-ċentru tat-tapp tal-lasktu u iġbed 15 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
- Żid il-15 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ma' 100 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%). Aqleb bil-mod ta' taħt fuq is-soluzzjoni TYSABRI biex tħallat kollox. Thawwad.
- TYSABRI m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali jew dilwenti oħra.
- Spezzjona il-prodott mediċinali dilwit għall-fraġ jew tibdil fil-kulur qabel l-għotja. Tużax jekk tkun bidlet il-kulur jew jekk tara xi fraġ.
- Il-prodott mediċinali dilwit għandu jintuża mill-aktar fis possibbli u sa 8 sigħat mid-dilwizzjoni. Jekk il-prodott mediċinali dilwit huwa maħżun f'2°C - 8°C (tiffriżax), halli is-soluzzjoni tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel l-infużjoni.
- Is-soluzzjoni dilwita għandha tiġi infuża ġol-vini fuq perijodu ta' siegħa b'rata ta' madwar 2 ml/minuta.
- Wara li tintemm l-infużjoni, laħlah il-pajp sejjer għal ġol-vina b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%).
- Kull kunjett huwa għall-użu ta' darba biss.
- Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/346/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Ġunju 2006
Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' April 2016

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

<{XX/SSSS}>

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva(i)

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
NC 27709-4627
L-Istati Uniti tal-Amerika

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

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

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-
UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U
EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza ddettaljata fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Ibbażat fuq kif il-pazjenti kkurati b'TYSABRI qed jiġu ssorveljati attwalment fuq livell nazzjonali, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq (MAH) se jiddiskuti u jiftiehem mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali dwar miżuri biex itejjeb aktar din is-sorveljanza (eż. registri, studji ta' sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq) kif jixraq. L-MAH għandu jimplementa l-miżuri mifthiema għas-sorveljanza fiż-żmien miftiehma mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali.

Wara diskussjonijiet u ftehim mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali f'kull Stat Membru fejn YYSABRI qiegħed fis-suq, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq għandu, jiżgura li t-tobba kollha li jaħsbu li se jiktbu YYSABRI jiġu pprovduti b'pakkett għat-tobba li fih l-affarijiet li ġejjin:

- Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u Fuljett ta' Tagħrif
- Informazzjoni għat-tobba dwar YYSABRI
- Kartuna ta' Allarm tal-pazjent
- Formoli ta' bidu tal-kura u ta' kontinwazzjoni tal-kura
- Formola tal-waqfien tal-kura

L-informazzjoni għat-tobba dwar YYSABRI irid ikollha dawn l-elementi prinċipali li ġejjin:

- Li t-terapija b'YYSABRI għandha tinbeda u tiġi sorveljata kontinwament minn tobbja speċjalizzati b'esperjenza fid-dijanjozi u l-kura ta' kundizzjonijiet newroloġiċi, f'ċentri b'aċċess f'waqtu għal MRI.
- Informazzjoni li infezzjonijiet mhux tipiċi/opportunistiċi, b'mod partikolari PML, jistgħu jsehħu b'YYSABRI inkluż:
 - o Li r-riskju ta' PML jiżdied hekk kif jiżdied it-tul ta' kura u li kura ta' aktar minn 24 xahar għandha riskju addizzjonali u fatturi oħra assoċjati ma' żjieda fir-riskju ta' żvilupp ta' PML
 - Il-preżenza ta' antikorpi kontra JCV
 - Livell tar-rispons tal-antikorpi (indiċi) għal pazjenti mingħajr storja medika ta' kura b'immunosoppressant
 - Kura b'immunosoppressanti qabel l-użu ta' YYSABRI
 - o Stratifikazzjoni tar-riskju ta' żvilupp ta' PML ibbażat fuq il-fatturi ta' riskju identifikati u l-preżentazzjoni tar-riskju ta' PML f'intervall ta' ħin partikulari ta' kura kif ukoll ir-riskju kumulattiv ta' PML
 - o Dijanjosi u l-pronjozi ta' sintomatika u asintomatika ta' PML
 - divrenzar bejn PML u MS
 - o Algoritmu ta' immannigjar ta' PML
 - o Ir-rakkomandazzjoni li l-pazjenti għandu jkollhom MRI *scans* fiż-żminijiet segwenti:
 - Fi żmien 3 xhur qabel ma jinbeda YYSABRI
 - Kull sena waqt kura b'YYSABRI
 - MRIs aktar frekwenti (eż. fuq bażi ta' minn 3 sa 6 xhur) għal pazjenti f'riskju oġhla ta' PML.
 - Mal-ewwel sinjal ta' xi sintomi li jindikaw il-possibbiltà ta' PML.
 - o Deskrizzjoni ta' protokoll ta' MRI għal-linja bażi, screening ta' rutina u fil-każ ta' suspett ta' PML
 - o Ittestjar ta' antikorpi kontra JCV, il-frekwenza tal-ittestjar, l-interpretazzjoni tar-riżultati kwalitattivi u kwantitattivi, is-seroprevalenza ta' antikorpi kontra JCV u r-rata ta' serokonverżjoni matul iż-żmien
 - o Strategija ta' monitoraġġ wara t-twaqqif tal-kura b'YYSABRI

- o Il-ħtieġa li l-pazjenti jiġu informati dwar il-benefiċċji u r-riskju ta' TYSABRI u jiġu pprovduti b':
 - Kopja tal-formola tal-bidu tal-kura
 - Kartuna ta' allarm tal-pazjent li tinkludi l-kitba prinċipali miftiehem mis-CHMP
- o Jekk il-kura għandha titkompla għal aktar minn 24 xahar, il-ħtieġa li l-pazjenti jiġu informati dwar iż-żjeda fir-riskju ta' PML u li jiġu pprovduti b'kopja tal-formola ta' kontinwazzjoni tal-kura
- o Possibbiltà ta' infezzjonijiet opportunistiċi oħrajn
- o Il-ħtieġa li l-Awtorità Kompetenti Nazzjonali tiġi nformata dwar kull każ ta' PML
- Informazzjoni dwar ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin:
 - o Reazzjonijiet għall-infużjoni
 - o Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva
 - o Formazzjoni ta' antikorpi
- Informazzjoni dwar kull reġistru jew sistema ta' sorveljanza oħra mwaqqfa fl-Istat Membru u kif jiddaħhlu l-pazjenti

Il-formola tal-bidu tal-kura għandu jkun fiha l-elementi li ġejjin:

- Li l-għan tal-formola tal-bidu tal-kura huwa li tipprovdi lill-pazjenti b'taġġir dwar PML u IRIS
- Taġġir dwar PML u IRIS inkluż ir-riskju ta' żvilupp ta' PML waqt kura b' TYSABRI stratifikat skont kura minn qabel b'immunosoppressanti u infezzjoni mill-virus JC.
- Konferma li t-tabib iddiskuta r-riskji ta' PML u r-riskju ta' IRIS jekk il-kura titwaqqaf wara suspett ta' PML
- Konferma li l-pazjent jaf dwar ir-riskji ta' PML u li rċieva kopja tal-formola u tal-kartuna ta' allarm tal-pazjent
- Dettalji tal-pazjent, firma u data
- Isem tat-tabib, firma u data
- Data meta bdiet il-kura

Il-formola ta' kontinwazzjoni tal-kura għandu jkun fiha l-elementi tal-formola tal-bidu tal-kura u barra dan, dikjarazzjoni li r-riskji ta' PML jizdiedu mat-tul tal-kura u li kura ta' aktar minn 24 xahar għandha riskju addizzjonali.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

TYSABRI 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
natalizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 15 ml ta' konċentrat fih 300 mg natalizumab (20 mg/ml). Meta jiġi dilwit is-soluzzjoni għall-infużjoni fiha madwar 2.6 mg/ml ta' natalizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

sodium phosphate, monobasic, monohydrate; sodium phosphate, dibasic, heptahydrate; sodium chloride; polysorbate 80 (E433) u ilma għall-injezzjoni.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett 1 x 15 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini.

Iddilwixxi qabel l-infużjoni.

Wara d-dilwazzjoni, thawwadx.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friza. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/346/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

TYSABRI 300 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
natalizumab
Użu għal ġol-vini.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Iddilwixxi qabel l-infużjoni. Wara d-dilwazzjoni, thawwadx.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOT

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

15 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

TYSABRI 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni natalizumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

Minbarra dan il-fuljett inti se tingħata Kartuna ta' Allarm tal-Pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li inti tehtieg li tkun taf qabel tingħata TYSABRI (ippronunċjat tie-SA-bree) u waqt kura b'TYSABRI.

- Żomm dan il-fuljett u l-Kartuna ta' Allarm tal-Pazjent. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrahom. Żomm il-fuljett u l-Kartuna ta' Allarm miegħek waqt il-kura u għal sitt xhur wara l-aħħar doża ta' TYSABRI, minhabba li effetti sekondarji jistgħu jseħhu anke wara li twaqqaf il-kura.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu TYSABRI u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża TYSABRI
3. Kif għandek tuża TYSABRI
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen TYSABRI
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu TYSABRI u għalxiex jintuża

TYSABRI fih is-sustanza attiva (natalizumab). Din is-sustanza attiva tissejjah antikorp monoklonali. Dawn l-antikorpi jaħdmu billi jehlu ma' proteini fil-ġisem biex ineħhu l-effetti ħżiena ta' dik il-proteina.

TYSABRI jintuża biex jikkura l-isklerozi multipla (MS). MS tikkawża infjammazzjoni fil-moħħ li tagħmel ħsara liċ-ċelluli tan-nervaturi. TYSABRI jwaqqaf iċ-ċelluli li jikkawżaw l-infjammazzjoni milli jmorru għewwa l-moħħ. Dan inaqqas il-ħsara lin-nervaturi kkawżata minn MS.

X'inhuma s-sintomi ta' l-isklerozi multipla?

Is-sintomi ta' MS jvarjaw minn pazjent għal pazjent, u int tista' tesperjenza uħud jew l-ebda minnhom.

Is-Sintomi jistgħu jinkludu; problemi biex timxi, tnevmim fil-wiċċ, idejn jew saqajn, problemi biex tara, għejja, thossok titef il-bilanċ jew sturdut, problemi tal-buzzieqa tal-awrina u tal-musrana, diffikultà biex taħseb u tikkonċentra, depressjoni, uġiġħ akut jew kroniku, problemi sesswali, u eghbusija u spażmi fil-muskoli. Meta s-sintomi jizdiedu, din tissejjah rikaduta (magħrufa wkoll bħala taħrix tal-marda jew attack). Meta sseħħ rikaduta, tista' tinnota s-sintomi f'daqqa waħda, f'temp ta' ftit siegħat, jew progressjoni bil-mod fuq medda ta' bosta granet. Wara s-sintomi tiegħek generalment jitjiebu bil-mod (dan jissejjah remissjoni).

Fi provi kliniċi, TYSABRI naqqas b'madwar in-nofs il-progress tal-effetti li jikkawżaw id-dizabilità ta' MS u naqqas ukoll in-numru ta' attakki ta' MS b'madwar żewġ-terzi. Meta tirċievi TYSABRI tista' ma tinnota l-ebda titjib, iżda TYSABRI jista' jkun għadu qed jaħdem biex jipprevjeni l-MS tiegħek milli tmur għall-aġħar.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża TYSABRI

Qabel ma tibda l-kura b'TYSABRI, huwa importanti li int u t-tabib tiegħek tkunu ddiskutejtu l-benefiċċji li int tistenna li tiegħu minn din il-kura u r-riskji li huma assoċjati magħha.

Tużax TYSABRI

- Jekk inti allergiku għal natalizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek PML (lewkoencefalopatija multifokali progressiva). PML hija infezzjoni rari tal-moħħ.
- Jekk it-tabib tiegħek jgħidlek li għandek problema serja bis-sistema immuni tiegħek (minhabba mard per eżempju, HIV jew minhabba medicina li qed tiegħu jew li ħadt qabel
- Jekk qed tiegħu medicini li jrażżnu jew jimmodulaw is-sistema immuni, li jinkludu medicini oħra li jintużaw biex jikkuraw il-marda tal-MS. Dawn il-medicini ma jistgħux jintużaw ma' TYSABRI (ara Meta tuża medicini oħra, taht).
- Jekk għandek kanċer attiv (sakemm mhux tip ta' kanċer tal-gilda msejjaħ karċinoma taċ-ċelluli bażali).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża TYSABRI.

Infezzjonijiet

Għid it-tabib tiegħek **immedjatement** jekk għandek, jew taħseb li għandek, kwalunkwe tip ta' infezzjoni (ara s-sezzjoni dwar l-effetti sekondarji). Xi infezzjonijiet oħrajn minbarra PML jistgħu jkunu serji wkoll u jiżviluppaw minhabba viruses, batterji, jew kawzi oħrajn.

Kien hemm każijiet ta' infezzjoni rari tal-moħħ imsejjaħ PML (lewkoencefalopatija multifokali progressiva) li seħħew f'pazjenti li ngħataw TYSABRI. PML tista' twassal għall-dizabilità severa jew mewt.

- Is-sintomi ta' PML jistgħu jkunu simili għal rikaduta ta' MS (eż. debbulizza jew bidliet fil-vista). Għalhekk, jekk taħseb li l-MS tiegħek sejra għall-aġħar jew jekk tinnota xi sintomi godda waqt li tkun fuq il-kura b'TYSABRI jew għal sa 6 xhur wara li twaqqaf il-kura b'TYSABRI, huwa importanti ħafna li tkellem lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun.
- Kellem lis-sieheb/sieħba tiegħek jew lin-nies li qed jieħdu ħsiebek u għarrafhom dwar il-kura tiegħek. Jista' jkun hemm sintomi li inti ma tindunax bihom waħdek, bħal bidliet fil-burdata jew fl-imġieba, telf tal-memorja, diffikultajiet fil-kliem u l-komunikazzjoni, li t-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn jinvestiga aktar biex jelimina PML. Għandek tkompli tkun konxju għal sintomi li jistgħu jiżviluppaw għal sa 6 xhur wara li twaqqaf il-kura b'TYSABRI.

- Issib din l-informazzjoni wkoll fil-Kartuna ta' Allarm tal-Pazjent li ngħatatlek mit-tabib tiegħek. Huwa mportanti li inti żżomm din il-Kartuna ta' Allarm u turiha lis-sieheb/a tiegħek jew lill-persuni li qed jiehdu hsiebek.

PML hija assoċjata ma' żjieda bla kontroll tal-virus JC fil-moħħ, għalkemm ir-raguni għal din iż-żjieda f'xi pazjenti kkurati b'TYSABRI mhux magħrufa. Kundizzjoni msejha JCV GCN (JC virus granule cell neuronopathy) li hija wkoll ikkawżata mill-virus JC giet irrappurtata f'xi pazjenti kkurati b'TYSABRI. Is-sintomi ta' JCV GCN huma simili għas-sintomi ta' PML. Il-virus JC huwa virus komuni li jinfetta hafna nies iżda normalment ma jikkawżax mard li jidher.

It-tabib tiegħek għandu mnejn jittestja d-demmm tiegħek biex jiċċekkja jekk għandekx antikorpi għall-virus JC qabel tibda kura b'TYSABRI. Dawn l-antikorpi huma sinjal li ġejt infettat mill-virus JC. It-tabib tiegħek jista' jirrepeti dan it-test tad-demmm waqt li tkun fuq il-kura b'TYSABRI biex jiċċekkja tkunx inbidlet xi haġa.

Ir-riskju ta' PML b'TYSABRI huwa oghla:

- Jekk għandek antikorpi għall-virus JC fid-demmm tiegħek.
- Aktar ma ddum fuq il-kura, speċjalment jekk ilek tiehu l-kura għal aktar minn sentejn.
- Jekk qabel hadt mediċina msejha immunosoppressanti. Dawn il-mediċini jnaqqsu l-attività tas-sistema immuni tal-ġisem tiegħek.

Jekk għandek it-tliet riskji kollha deskritti hawn fuq iċ-ċans li jkollok PML huwa oghla.

Jekk fil-passat qatt ma tkun ġejt ikkurat b'immunosoppressanti u tkun irċivejt TYSABRI għal sentejn jew aktar, il-livell tar-rispons tiegħek ta' antikorpi kontra JCV jista' jkun assoċjat mar-riskju li tiżviluppalek PML.

Għal dawk il-persuni b'riskju aktar baxx ta' PML, it-tabib tiegħek jista' jirrepeti t-test b'mod regolari sabiex jiċċekkja jekk tkunx inbidlet xi haġa jekk:

- Ma jkollokx antikorpi għall-virus JC fid-demmm tiegħek JEW
- Jekk tkun ġejt ikkurat għal aktar minn sentejn u jkollok livell aktar baxx ta' antikorpi kontra JCV fid-demmm tiegħek.

Għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek jekk TYSABRI hux l-aktar kura adattata għalik qabel tibda tiehu TYSABRI u meta tkun ilek tiehu TYSABRI għal aktar minn sentejn.

F'pazjenti b'PML reazzjoni magħrufa bhala IRIS (Sindrome Infjammatorja tar-Rikostituzzjoni Immuni) hija probabbli li sseħħ wara kura għal PML, peress li TYSABRI jitneħħa mill-ġisem tiegħek. IRIS tista' twassal li l-kundizzjoni tiegħek taggrava, inkluż aggravar tal-funzjoni tal-moħħ.

Reazzjonijiet allergiċi

Numru żgħir ta' pazjenti kellhom reazzjoni allergiċa għal TYSABRI. It-tabib tegħek se jissorveljak għal reazzjonijiet allergiċi waqt l-infużjoni u għal siegħa wara.

TYSABRI dejjem se jahdem?

F'xi pazjenti li jużaw TYSABRI, maż-żmien id-difiża naturali tal-ġisem tista' twaqqaf lil TYSABRI milli jahdem kif jixraq (il-ġisem jiżviluppa antikorpi għal TYSABRI). It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi jekk TYSABRI hux qed jahdem tajjeb għalik billi jeżamina d-demmm tiegħek, u jekk hemm bżonn iwaqqaf TYSABRI.

Mediċini oħra u TYSABRI

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

- **M'għandekx** tuża TYSABRI jekk qed tiġi kkurat b'mediċini oħra għall-kura tal-marda tal-MS

- Jista' jagħti l-każ li ma tkunx tista' tuża TYSABRI jekk bħalissa qed tirċievi jew irċevejt fil-passat mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

- **M'għandekx** tuża TYSABRI jekk inti tqila sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek. Kun ċerta li tghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti tqila, jew taħseb li inti tqila jew jekk qed tippjana li toħroġ tqila.
- **Treddghax** waqt li qed tuża TYSABRI. Għandek tiddikuti mat-tabib tiegħek jekk tagħzilx li tredda' jew li tuża TYSABRI.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'hemmx studji dwar l-effetti ta' TYSABRI fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, jekk ikollok esperjenza ta' sturdament, effett sekondarju komuni, m'għandekx issuq jew thaddem magni.

TYSABRI fih sodium

Kull kunjett ta' TYSABRI fih 2.3 mmol (jew 52 mg) ta' sodium. Wara d-dilwazzjoni għall-użu, dan il-prodott mediċinali ikun fih 17.7 mmol (jew 406 mg) ta' sodium f'kull doża. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' sodium li jieħdu fid-dieta.

3. Kif għandek tuża TYSABRI

TYSABRI se jiġi ppreparat u mogħti lilek minn tabib b'esperjenza fil-kura ta' MS. It-tabib tiegħek jista' jaqilbek direttament minn mediċina oħra kontra l-MS għal TYSABRI jekk ma jkunx hemm sinjali ta' anormalitajiet ikkawżati mill-kura preċedenti tiegħek. It-tabib tiegħek għandu jagħmillek test tad-demmi biex jittestjak għal anormalitajiet u biex jara jekk għandekx antikorpi għall-JC virus. Biex taqleb minn xi mediċini kontra l-MS, it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tistenna għal ċertu ammont ta' żmien biex tiżgura li l-biċċa l-kbira tal-mediċina ta' qabel tkun harġet minn ġo ġismek. Li tibda l-kura b'TYSABRI wara alemtuzumab ġeneralment mhuwiex rakkomandat. Jekk tkun ġejt ikkurat b'alemtuzumab, evalwazzjoni bir-reqqa u diskussjoni mat-tabib tiegħek huma meħtieġa biex jiġi deċiż jekk il-qlib għal TYSABRI huwiex adattat għalik.

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- Id-doża rakkomandata għall-adulti hija 300 mg mogħtija darba kull 4 ġimgħat.
- TYSABRI għandu jiġi dilwit qabel ma jingħatalek. Jingħata bhala drip ġo vina (permezz ta' infużjoni ġol-vini), hafna drabi f'idejk. Dan jieħu madwar siegħa.
- Informazzjoni għat-tobba jew professjonisti tas-saħħa dwar kif tipprepara u tagħti TYSABRI hija pprovduta fl-aħħar ta' dan il-fuljett.
- Huwa importanti li tkompli bil-mediċina tiegħek sakemm int u t-tabib tiegħek tiddeċiedu li qed tgħinek. Hu importanti id-doża kontinwa ta' TYSABRI, speċjalment waqt l-ewwel ftit xhur tal-kura. Dan hu minħabba li pazjenti li irċewew waħda jew żewġ dożi ta' TYSABRI u wara waqfien tal-kura għal tlett xhur jew aktar, kienu aktar probabli li jkollhom reazzjonijiet allergiċi meta jerga' jinbeda t-trattament.

Jekk tinsa tieġu TYSABRI

Jekk tinsa tieġu d-doża tiegħek tas-soltu ta' TYSABRI, ftiehem mat-tabib tiegħek biex teħodha mill-aktar fis possibbli. Wara tista' tibqa tieġu d-doża tiegħek ta' TYSABRI kull 4 ġimgħat.

Dejjem għandek tuża din il-medicina eżatt kif deskritt f'dan il-fuljett jew skont il-parir tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar TYSABRI, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk tinnota kwalunkwe minn dawn li ġejjin

Sintomi ta' infezzjonijiet serji li jinkludu:

- Deni bla spjegazzjoni
- Dijarea severa
- Qtuġh ta' nifs
- Sturdament li jdum
- Uġiġh ta' ras
- Telf ta' piż
- Nuqqas ta' enerġija
- Indeboliment fil-vista
- Uġiġh jew ħmura tal-ġhajn(ejn)

Grupp ta' sintomi kkawżati minn infezzjoni serja tal-moħħ li jinkludu:

- Bidliet fil-personalità u l-imġiba, bħal konfużjoni, delirju jew telf ta' koxjenza, aċċessjonijiet (puplesiji), uġiġh ta' ras, dardir/rimettar, għonq iebes, sensitività estrema għad-dawl qawwi, deni, raxx (fi kwalunkwe post fuq il-ġisem).

Dawn is-sintomi jistgħu jiġu kkawżati minn infezzjoni tal-moħħ (*encefalite*) jew is-saff li jiksah (*meningite*).

Sinjali ta' allergija għal TYSABRI waqt jew ftit wara l-infużjoni tiegħek:

- Raxx bil-ħakk (horriqija)
- Nefha fil-wiċċ, xuftejjn jew ilsien
- Diffikultà biex tieġu n-nifs
- Uġiġh jew skomdu fis-sider
- Żjieda jew tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm tiegħek (it-tabib jew in-ners tiegħek se jinnotaw dan jekk qed jissorveljaw il-pressjoni tad-demmm tiegħek).

Sinjali ta' problema possibbli fil-fwied:

- Sfura tal-ġilda jew ta' l-abjad t'għajnejk
- Kulur skur mhux tas-soltu ta' l-awrina.

TYSABRI jista' jkollu effetti sekondarji oħra.

L-effetti sekondarji huma mmiżżla hawn taħt skond il-frekwenza ta' rappurtar fil-provi kliniċi:

Effetti sekondarji komuni li jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10:

- Infezzjoni fil-passaġġ ta' l-awrina
- Uġiġħ fil-grizmejn u mnierher iqattar jew imblukkat
- Tertir
- Raxx bil-hakk (horriqija)
- Uġiġħ ta' ras
- Sturdament
- Thossok ma tiflaħx (tqalligh)
- Thossok mdardar (rimettar)
- Uġiġħ fil-ġogi
- Deni
- Gheja

Effetti sekondarji mhux komuni li jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100:

- Allergija severa (sensittività eċċessiva)
- Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML)

Effetti sekondarji rari li jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000:

- Infezzjonijiet mhux tas-soltu (hekk magħrufa "Infezzjonijiet opportunistiċi")
- Anemija severa (tnaqis fl-ġħadd taċ-ċelluli homor fid-demmi li jista' jagħmel il-ġilda tiegħek pallida u jista' jġieġħel li jhossok bi qtugħ ta' nifs jew b'nuqqas ta' enerġija).

Kellem lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun jekk taħseb li għandek infezzjoni.

Uri l-Kartuna ta' Allarm u dan il-fuljett ta' taġħrif lil kull tabib involut fil-kura tiegħek, u mhux biss lin-newrologu tiegħek.

Issib dan it-taġħrif ukoll fil-Kartuna ta' Allarm tal-Pazjent li nġħatatlek mit-tabib tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen TYSABRI

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kaxxa. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjett mhux miftuħ:

Aħzen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Soluzzjoni dilwita:

Wara d-dilwazzjoni, huwa rrakkomandat użu mmedjat. Jekk ma tintużax minnufih, is-soluzzjoni dilwita għandha tinħazen f'temperatura ta' 2°C - 8°C u infuza sa 8 sigħat mid-dilwazzjoni.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi frak fil-likwidu u/jew bidla fil-kulur tal-likwidu tal-kunjett.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih TYSABRI

Is-sustanza attiva hi natalizumab. Kull kunjett ta' 15 ml ta' koncentrat fih 300 mg natalizumab (20 mg/ml). Meta tiġi dilwita, is-soluzzjoni għall-infużjoni jkun fiha madwar 2.6 mg/ml ta' natalizumab.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Sodium phosphate, monobasic, monohydrate

Sodium phosphate, dibasic, heptahydrate

Sodium chloride (ara sezzjoni 2 'TYSABRI fih sodium'),

Polysorbate 80 (E433)

Ilma għall-injezzjonijiet

Kif jidher TYSABRI u l-kontenut tal-pakkett

TYSABRI huwa likwidu ċara, bla kulur, għal kemmxejn ikaŋgi. Kull kartuna fiha kunjett wieħed tal-ħġieġ.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
L-Olanda

Manifattur

Biogen Denmark Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK-3400 Hillerød
Id-Danimarka

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 769946

Latvija

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

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

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

1. Spezzjona il-kunjett ta' TYSABRI għall-fراك qabel id-dilwazzjoni u l-ghotja. Jekk jiġu osservati l-fراك u/jew il-likwidu fil-kunjett mhux bla kulur, ċar għal kemmxejn ikaṅġi, l-kunjett m'għandux jintuza.
2. Uża teknika asettika meta tipprepara soluzzjoni ta' TYSABRI għall-infuzjoni ġol-vini. Nehhi l-ghatu flip-off mill-kunjett. Daħhal il-labra tas-siringa ġewwa l-kunjett minn ġewwa ċ-ċentru tat-tapp tal-lasktu u iġbed 15 ml ta' koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni.
3. Żid il-15 ml ta' koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni ma' 100 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%). Aqleb bil-mod ta' taħt fuq is-soluzzjoni biex thallat kollox. Thawwad.
4. TYSABRI m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali jew dilwenti oħra.
5. Spezzjona il-prodott mediċinali dilwit għall-fراك jew tibdil fil-kulur qabel l-ghotja. Tużax jekk tkun bidlet il-kulur jew jekk tara xi fراك.
6. Il-prodott mediċinali dilwit għandu jintuza mill-aktar fis possibbli u sa 8 sigħat mid-dilwizzjoni. Jekk il-prodott mediċinali dilwit huwa maħzun f'2°C - 8°C (tiffriżax), halli is-soluzzjoni tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel l-infuzjoni.
7. Is-soluzzjoni dilwita għandha tiġi infuza ġol-vini fuq perijodu ta' siegħa b'rata ta' madwar 2 ml/minuta.
8. Wara li tintemm l-infuzjoni, laħlaħ il-pajp sejjer għal ġol-vina b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%).
9. Kull kunjett huwa għall-użu ta' darba biss.
10. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuza jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.