Dan id-dokument fih l-informazzjoni dwar il-prodott approvata għal Tysabri, bil-bidliet li saru mill-aħħar proċedura li affettwat l-informazzjoni dwar il-prodott (EMEA/H/C/000603/IB/0149) qed jiġu immarkati. Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tysabri>

**ANNESS I**

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tysabri 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull mL ta’ konċentrat fih 20 mg ta’ natalizumab.

Meta jiġi dilwit (ara sezzjoni 6.6), is-soluzzjoni għall-infużjoni fiha madwar 2.6 mg f’kull mL ta’ natalizumab.

Natalizumab huwa antikorp rikombinat umanizzat anti‑α4‑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 (ara sezzjoni 4.4 għal aktar informazzjoni).

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

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni bla kulur, ċara għal kemmxejn tkanġi.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Tysabri huwa indikat bħala monoterapija li timmodifika l-marda f’adulti bi sklerożi multipla attiva ħafna li tirkada u tbatti (RRMS, *relapsing remitting multiple sclerosis*) għall-ġruppi ta’ pazjenti li ġejjin:

* Pazjenti li għandhom marda attiva ħafna għalkemm kors sħiħ u adegwat ta’ trattament 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 b’RRMS severa 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’Immaġini bir-Riżonanza Manjetika (MRI, *Magnetic Resonance Imaging*) 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**

It-terapija għandha tinbeda u tiġi sorveljata b’mod kontinwu minn tobba speċjalizzati b’esperjenza fid-dijanjosi u t-trattament ta’ kundizzjonijiet newroloġiċi, f’ċentri b’aċċess f’waqtu ta’ MRI.

Pazjenti ttrattati b’dan il-prodott mediċinali 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’ trattament, il‑pazjenti għandhom jiġu infurmati mill-ġdid dwar ir-riskji, speċjalment dwar iż-żjieda fir-riskju ta’ Lewkoenċefalopatija Multifokali Progressiva (PML), u flimkien mal-persuni li jieħdu ħsiebhom għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi bikrija ta’ PML.

Għandhom ikunu disponibbli riżorsi 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-dożaġġ. Għalhekk, it-tabib għandu jikkonferma li dawn il-pazjenti m’għandhomx immunità mdgħajjfa qabel ma jinbeda t-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

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 tat-trattament, użu ta’ immunosoppressanti qabel ma tirċievi l-prodott mediċinali 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-siġurtà ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

*Persuni aktar anzjani*

L-użu ta’ dan il-prodott mediċinali f’pazjenti b’eta’ ta’ aktar minn 65 mhux irrakkomandat minħabba 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 jissuġġerixxu li mhux neċessarju aġġustament fid-doża f’pazjenti f’indeboliment tal-kliewi u tal-fwied.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ dan il-prodott mediċinali fit-tfal u adolexxenti li għandhom sa 18-il sena ma ġewx determinati. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8 u 5.1.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali 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’ sensittività eċċessiva.

Wara l-ewwel 12‑il doża ta’ Tysabri ġol-vini, il-pazjenti għandhom jibqgħu jiġu ssorveljati waqt l-infużjoni. Jekk il-pazjenti ma jkollhom l-ebda reazzjoni għall-infużjoni, il-ħin ta’ osservazzjoni wara d-doża jista’ jitnaqqas jew jitneħħa skont il-ġudizzju kliniku.

Il-pazjenti li jerġgħu jibdew it-trattament b’natalizumab wara waqfa fit-trattament ta’ ≥ 6 xhur għandhom jiġu ssorveljati waqt l-infużjoni u għal siegħa wara li tintemm l-infużjoni għal sinjali u sintomi ta’ reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva għall-ewwel 12‑il infużjoni ġol-vini wara li terġa’ tinbeda t-terapija.

Tysabri 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni m’għandux jingħata bħala injezzjoni bolus.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva 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 mdgħajjfa (inkuż dawk li bħalissa qed jieħdu terapiji immunosoppressivi jew dawk b’immunità mdgħajjfa minħabba 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**

1. Traċċabilità
2. Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.
3. Lewkoenċefalopatija Multifokali Progressiva (PML)

L-użu ta’ dan il-prodott mediċinali kien assoċjat ma’ żjieda fir-riskju ta’ PML, infezzjoni opportunistika kkawżata mill-virus JC, li tista’ tkun fatali jew twassal għal diżabilità severa. Minħabba din iż-żjieda fir-riskju ta’ żvilupp ta’ PML, il-benefiċċji u riskji tat-trattament għandhom jiġu kkunsidrati mill-ġdid b’mod individwali mit-tabib speċjalist u l-pazjent; il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati f’intervalli regolari matul it-trattament kollu 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 ttrattati b’dan il-prodott mediċinali. 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 tat-trattament, speċjalment aktar minn sentejn. Wara sentejn, il-pazjenti għandhom jiġu infurmati mill-ġdid dwar ir-riskju ta’ PML bil-prodott mediċinali.
* Użu ta’ immunosoppressanti qabel ma tirċievi l-prodott mediċinali.

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’dan il-prodott mediċinali 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, ittrattati b’natalizumab, li ma jkunux użaw terapija b’immunosoppressanti fil-passat, il-livell ta’ rispons ta’ antikorpi kontra JCV (indiċi) hu assoċjat mal-livell ta’ riskju għal PML.

Fil-pazjenti li jkunu pożittivi għall-antikorpi kontra JCV, intervall estiż bejn id-dożaġġi ta’ Tysabri (intervall medju bejn id-dożaġġi ta’ madwar 6 ġimgħat) hu issuġġeriet li jkun assoċjat ma’ riskju ta’ PML klinikament u statistikament aktar baxx b’mod sinifikanti meta mqabbel mad-dożaġġ approvat. Jekk wieħed ikun qed juża intervall estiż bejn id-dożaġġi, għandu jeżerċita l-kawtela għax l-effikaċja ta’ intervall estiż bejn id-dożaġġi ma ġietx determinata u l-bilanċ bejn il-benefiċċju/riskju assoċjat bħalissa mhux magħruf (ara sezzjoni 5.1, *Għoti ġol-vini Q6W*). Għal aktar informazzjoni, irreferi għal-Linji Gwida ta’ Informazzjoni lit-Tabib u Mmaniġġjar.

Il-pazjenti kkunsidrati li jinsabu f’riskju għoli, trattament b’dan it-trattament għandu jitkompla 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’ trattament b’dan il-prodott mediċinali. Huwa rrakkomandat ittestjar għal antikorpi kontra JCV fis-serum qabel tinbeda t-terapija 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 indiċi baxx u l-ebda storja medika ta’ użu ta’ immunosoppressanti fil-passat. Dan għandu jsir kull 6 xhur ġaladarba jilħqu l-punt ta’ sentejn ta’ trattament.

L-analiżi ta’ antikorpi kontra JCV (ELISA) m’għandhux jintuża għad-dijanjosi ta’ PML. L-użu ta’ plażmaferesi/tibdil tal-plażma (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 minħabba 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 Mmaniġġjar.

MRI screening għal PML

Qabel ma jinbeda t-trattament b’dan il-prodott mediċinali, 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 rċivew aktar minn sentejn ta’ terapija b’dan il-prodott mediċinali **u** jkunu rċivew terapija b’immunosoppressanti fil-passat),

jew

* Pazjenti b’indiċi għoli ta’ antikorpi kontra JCV li jkunu rċivew aktar minn sentejn ta’ terapija b’dan il-prodott mediċinali u ma jkollhom l-ebda storja medika ta’ terapija b’immunosoppressanti.

Evidenza kurrenti tissuġġerixxi li r-riskju ta’ PML hu baxx f’indiċi daqs jew inqas minn 0.9, u jiżdied b’mod sostanzjali f’indiċi ta’ aktar minn 1.5 għal pazjenti li kienu fuq trattament b’dan il-prodott mediċinali għal aktar minn sentejn (ara l-Linji Gwida ta’ Informazzjoni lit-Tabib u Mmaniġġjar għal aktar informazzjoni).

Ma twettqux studji biex jevalwaw l-effikaċja u s-sigurtà ta’ natalizumab meta l-pazjenti jinqalbu minn DMTs b’effett immunosoppressanti. Mhux magħruf jekk il-pazjenti li jaqilbu minn dawn it-terapiji għal dan it-trattament 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 natalizumab).

Il-PML għandha tiġi kkunsidrata bħala dijanjosi differenzjali fi kwalunkwe pazjent li jkun qed jieħu Tysabri u li juri sintomi newroloġiċi u/jew leżjonijiet ġodda tal-moħħ fuq l-MRI. Ġew irrappurtati każijiet 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 ttrattati b’natalizumab.

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

It-tabib speċjalizzat 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 possibilment 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 it-trattament), 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-għoti jista’ jitkompla.

It-tabib għandu joqod attent ħafna 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 rrakkomandati wkoll sabiex jinfurmaw lis-sieħeb tagħhom jew dawk li qed jieħdu ħsiebhom dwar it-trattament tagħhom, minħabba li huma jistgħu jinnutaw sintomi li l-pazjent ma jindunax bihom.

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

Jekk pazjent jiżviluppa PML l-għotja ta’ natalizumab għandha tiġi mwaqqfa għal kollox.

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

Abbażi ta’ analiżi retrospettiva ta’ pazjenti ttrattati b’natalizumab li saret mill-approvazzjoni tiegħu ’l hawn, ma ġiet osservata l-ebda differenza fuq is‑sopravivenza ta’ sentejn wara d-dijanjosi ta’ PML bejn pazjenti li rċivew PLEX u dawk li ma rċivewhx. Għal kunsiderazzjonijiet oħra fuq l-immaniġġjar ta’ PML, ara l-Informazzjoni għat-Tabib u l-Linji Gwida għall-Immaniġġjar.

PML u IRIS (Sindrome Infjammatorja tar-Rikostituzzjoni Immuni)

IRIS iseħħ kważi fil-pazjenti kollha b’PML ittrattati b’dan il-prodott mediċinali wara l-irtirar jew it-tneħħija tal-prodott mediċinali. 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 u matul l‑irkupru minn PML għandu jingħata trattament xieraq għall-infjammazzjoni assoċjata (għal aktar tagħrif ara Informazzjoni għat-Tabib u l-Linji Gwida għall-Immaniġġjar).

Infezzjonijiet li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi oħra

Infezzjonijiet opportunistiċi oħra ġew irrappurtati bl-użu ta’ dan il-prodott mediċinali, speċjalment f’pazjenti bil‑marda ta’ Crohn li kellhom immunità mdgħajjfa li kellhom fl-istess waqt marda oħra sinifikanti, iżda żjieda fir-riskju ta’ infezzjonijiet opportunistiċi oħra bl-użu tal-prodott mediċinali f’pazjenti li m’għandhomx mard ieħor fl-istess ħin bħalissa ma tistax tiġi eskluża. Instabu wkoll infezzjonijiet opportunistiċi f’pazjenti b’MS ittrattati b’dan il-prodott mediċinali bħala monoterapija (ara sezzjoni 4.8).

Dan it-trattament iżid ir-riskju li jiżviluppaw enċefalite u meninġite 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 t-trattament (ara sezzjoni 4.8). Jekk iseħħu herpes enċefalite jew meninġite, il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf, u għandu jingħata trattament xieraq għal herpes enċefalite jew meninġite.

Nekrożi 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 dan il-prodott mediċinali u tista’ potenzjalment tikkawża li dak li jkun jagħma. Pazjenti li jkollhom sintomi tal-għajnejn bħal tnaqqis fiċ-ċarezza viżwali, ħmura u wġigħ fl-għajnejn, għandhom jiġu rreferuti għal screening tar-retina għal ARN. Wara dijanjosi klinika ta’ ARN, it-twaqqif ta’ dan il-prodott mediċinali għandu jiġi kkunsidrat f’dawn il-pazjenti.

It-tobba għandhom ikunu konxji mill-possibilità li infezzjonijiet opportunistiċi oħra jistgħu jseħħu waqt it-terapija u għandhom jinkluduhom fid-dijanjożi divrenzjali ta’ infezzjonijiet li jseħħu f’pazjenti ttrattati b’natalizumab. Jekk ikun hemm suspett ta’ infezzjoni opportunistika, l-għoti għandu jitwaqqaf sakemm dawn l-infezzjonijiet jistgħu jiġu esklużi permezz ta’ aktar eżamijiet.

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

Gwida ta’ edukazzjoni

It-tobba kollha li għandhom il-ħsieb li jippreskrivu l-prodott mediċinali għandhom jassiguraw li huma familjari ma’ l-Informazzjoni għat-Tabib u Linji Gwida għall-Immaniġġjar.

It-tobba għandhom jiddiskutu l-benefiċċji u r-riskji ta’ terapija b’natalizumab mal-pazjent u għandhom jipprovdulu kartuna ta’ allarm tal-pazjent. Il-pazjenti għandhom jiġu nfurmati li jekk jizviluppaw xi infezzjoni għandhom jinfurmaw lit-tabib tagħhom li qed jiġu ttrattati b’dan il-prodott mediċinali.

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

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva kienu assoċjati ma’ dan il-prodott mediċinali, inkluż reazzjonijiet sistemiċi serji (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet normalment seħħew waqt l-infużjoni jew sa siegħa wara t-tmiem tal-infużjoni. Ir-riskju ta’ sensittività eċċessiva kienet l-akbar b’infużjonijiet tal-bidu u f’pazjenti li huma esposti mill-ġdid għat-trattament wara espożizzjoni qasira fil-bidu (wieħed jew tnejn infużjonijiet) u perjodu estiż (tlett xhur jew aktar) mingħajr trattament. Madankollu, r-riskju ta’ reazzjonijiet ta’ sensittività 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’ ipersensitività għandhom ikunu disponibbli.

Ma’ l-ewwel sintomi jew sinjali ta’ sensittività eċċessiva, dan il-prodott għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda terapija xierqa.

Pazjenti li kellhom esperjenza ta’ reazzjoni ta’ sensittività eċċessiva għandhom iwaqqfu għal kollox it-trattament b’natalizumab.

Trattament b’immunosoppressanti fl-istess waqt

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ dan il-prodott mediċinali meta jingħata flimkien ma’ terapiji immunosoppressivi u antinejoplastiċi oħra għadhom ma ġewx stabbiliti għal kollox. L-użu ta’ dawn l-aġenti fl-istess waqt ma’ dan il-prodott mediċinali 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 b’infużjoni ġol-vini ta’ natalizumab, trattament flimkien tal-irkadar b’kors qasir ta’ kortikosterojdi ma kienx assoċjat ma’ żjieda fir-rata ta’ infezzjoni. Korsijiet qosra ta’ kortikosterojdi jistgħu jingħataw flimkien ma’ dan il-prodott mediċinali.

Trattament 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 tal-prodott mediċinali meta l-pazjenti jinqalbu minn DMTs b’effett immunosoppressanti. Mhux magħruf jekk il-pazjenti li jaqilbu minn dawn it-terapiji għal dan il-prodott mediċinali jkollhomx 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 dan il-prodott mediċinali), ara MRI screening għal PML).

Għandha tittiħed attenzjoni f’pazjenti li qabel ingħataw immunosoppressanti ħalli jingħata żmien biżżejjed biex tirkupra l-funżjoni immunitarja. It-tobba għandhom jagħmlu valutazzjoni ta’ kull każ individwali sabiex jistabilixxu jekk hemmx evidenza ta’ stat immunokompromess qabel jinbeda t-trattament (ara sezzjoni 4.3).

Meta l-pazjenti jaqilbu minn DMT ieħor għal dan il-prodott mediċinali, 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 ħin jiġi mminimizzat ir-riskju tal-attivazzjoni mill-ġdid tal-marda. Għadd tad-Demm Sħiħ (CBC, li jinkludi l-limfoċiti) hu rakkomandat qabel ma jinbeda t-trattament, biex jiġi żgurat li l-effetti immuni tat-terapija preċedenti (i.e. ċitopenija) jkunu għaddew.

Il-pazjenti jistgħu jaqilbu direttament minn beta interferon jew glatiramer acetate għal natalizumab dejjem jekk m’hemm l-ebda sinjali ta’ anormalitajiet rilevanti relatati mat-trattament e.ż. newtropenija u lymphopenia.

Meta taqleb minn dimethyl fumarate, il-perjodu ta’ tneħħija (washout period) għandu jkun biżżejjed biex l-għadd tal-limfoċiti jirkupra qabel ma jinbeda t-trattament.

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 jinbeda t-trattament.

Teriflunomide jiġi eliminat bil-mod mill-plażma. Mingħajr proċedura ta’ eliminazzjoni mgħaġġla, it-tneħħija ta’ teriflunomide mill-plażma tista’ tieħu 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 ħin taqleb il-pazjenti minn teriflunomide għal dan il-prodott mediċinali.

Alemtuzumab għandu effetti immunosoppressivi profondi fit-tul. Billi t-tul attwali ta’ dawn l-effetti mhuwiex magħruf, li tibda t-trattament b’dan il-prodott mediċinali wara alemtuzumab mhuwiex rakkomandat, ħlief jekk il-benefiċċji jkunu jegħlbu b’mod ċar ir-riskji għall-pazjent individwali.

Immunoġeniċità

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, it-trattament għandu jitwaqqaf, la darba antikorpi persistenti huma assoċjati ma tnaqqis sostanzjali f’ l-effikaċja ta’ dan il-prodott mediċinali u iżid iċ‑ċans ta’ reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva (Ara sezzjoni 4.8).

La darba pazjenti li jrċevew espożizzjoni qasira inizjali għal dan il-prodott mediċinali u wara perijodu twil mingħajr trattament huma f’riskju ogħla li jiżviluppaw antikorpi kontra natalizumab u/jew sensittività eċċessiva meta jerġgħu jieħdu 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’natalizumab (ara sezzjoni 5.1)..

Avvenimenti epatiċi

Reazzjonijiet avversi spontanji serji ta’ ħsara fil-fwied kienu rrappurtati matul il-fażi ta’ wara l-bejgħ (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-ħsarat fil-fwied jistgħu jseħħu fi kwalunkwe ħin matul it-trattament, anki wara l-ewwel doża. F’xi każijiet, ir-reazzjoni seħħet mill-ġdid meta t-trattament 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 it-trattament. 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, dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf.

Tromboċitopenija

Tromboċitopenija, inkluża purpura tromboċitopenika immuni (ITP, *immune thrombocytopenic purpura*), kienet irrappurtata bl-użu ta’ natalizumab. Dewmien fid-dijanjosi u t-trattament ta’ tromboċitopenija jista’ jwassal għal konsegwenzi mediċi serji u ta’ periklu għall-ħajja. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjoni biex jirrappurtaw lit-tabib tagħhom immedjatament jekk jesperjenzaw kwalunkwe sinjal ta’ fsada mhux tas-soltu jew li ddum ma tieqaf, dbabar żgħar ħomor jew vjola fil-ġilda, jew tbenġil spontanju. Jekk tiġi identifikata tromboċitopenija, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta’ natalizumab.

Twaqqif tat-terapija

Jekk tittieħed deċiżjoni li jitwaqqaf it-trattament 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’ terapiji 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 ħin 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’ jinħtieġ perijodu ta’ tneħħijja għal kollox ta’ natalizumab. Korsijiet qosra ta’ sterojdi wżati għat-trattament ta’ episodji ta’ rkadar ma kienux assoċjati ma’ żjieda fl‑infezzjonijiet fi provi kliniċi.

Kontenut ta’ sodium

Qabel id-dilwizzjoni, dan il-prodott mediċinali fih 52 mg sodium f’kull kunjett tal-prodott mediċinali, ekwivalenti għal 2.6% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta’ 2 g sodium li għandu jittieħed kuljum minn adult.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Natalizumab 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 ttrattati b’dan il-prodott mediċinali għal 6 xhur meta mqabbel ma’ grupp ta’ kontroll mhux ittrattat. Tilqim ħaj ma kienx studjat.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Jekk mara toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu dan il-prodott mediċinali, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif. Evalwazzjoni tal-benefiċċju/riskju tal-użu ta’ dan il-prodott mediċinali waqt it-tqala għandha tikkunsidra l-kundizzjoni klinika tal-pazjenta u r-ritorn possibbli tal-attività tal-marda wara t-twaqqif tal-prodott mediċinali.

Tqala

Studji fuq l-annimali wrew effet tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

*Data* minn provi kliniċi, reġistru prospettiv tat-tqala, każijiet ta’ wara t-tqegħid fis-suq u l-letteratura disponibbli, ma jissuġġerixxux effett ta’ esponiment ta’ natalizumab 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 rrappurtat li kellhom difetti tat-twelid. Sittax mid-29 ġew ikklassifikati bħala difetti maġġuri. Ir-rata ta’ difetti tikkorrispondi għar-rati ta’ difetti rrappurtati f’reġistri oħrajn ta’ tqala li kienu jinvolvu pazjenti b’MS. M’hemm l-ebda evidenza ta’ andament speċifiku ta’ difetti tat-twelid b’dan il-prodott mediċinali.

M’hemm l-ebda studju adegwat u kkontrollat tajjeb ta’ terapija b’natalizumab f’nisa tqal.

Tromboċitopenija u anemija fi trabi mwielda lil nisa esposti għal natalizumab matul it-tqala ġew irrappurtati fl-ambjent ta’ wara t-tqegħid fis-suq. Hu rakkomandat monitoraġġ tal-għadd tal-plejtlits, tal-emoglobina, u tal-ematokrita fi trabi tat-twelid imwielda lil nisa esposti għal natalizumab matul it-tqala.

Din il-mediċina għandha tintuża waqt it-tqala jekk tkun meħtieġa b’mod ċar biss. Jekk mara toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu natalizumab, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta’ natalizumab.

Treddigħ

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

Fertilità

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

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Tysabri għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Jista’ jseħħ sturdament wara l-għoti ta’ dan il-prodott mediċinali (ara sezzjoni 4.8).

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil ta’ sigurtà

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

Fi provi kliniċi f’6786 pazjent ittrattati b’natalizumab (infużjoni ġol-vini u injezzjoni taħt il-ġilda), l-aktar reazzjonijiet avversi li seħħew b’mod frekwenti kienu wġigħ ta’ ras (32%), nażofarinġite (27%), għeja (23%), infezzjoni fl-apparat tal-awrina (16%), dardir (15%), artralġja (14%), u sturdament (11%) assoċjati mal-għoti ta’ natalizumab.

Lista tabulata ta’ reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li ħarġu mill-istudji kliniċi, mill-istudji dwar is-sigurtà ta’ wara t-tqegħid fis-suq u minn rapporti spontanji huma ppreżentati fit-Tabella 1, hawn taħt. Fi ħdan il-klassifiki tas-sistemi u tal-organi, dawn huma elenkati taħt l-intestaturi li ġejjin: Komuni ħafna (≥1/10); Komuni (≥1/100 sa <1/10); Mhux komuni (≥1/1 000 sa <1/100); Rari (≥1/10 000 sa <1/1 000); Rari ħafna (<1/10 000), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F’kull sezzjoni ta’ frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi**

| Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA | Frekwenza tar-reazzjonijiet avversi | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Komuni Ħafna* | *Komuni* | *Mhux Komuni* | *Rari* | *Mhux magħruf* |
| *Infezzjonijiet u infestazzjonijiet* | Nażofarinġite  Infezzjoni fl-apparat tal-awrina | Infezzjoni bil-herpes | Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva | Herpes oftalmika | Meningoenċefalite erpetika  Newropatija taċ-ċelluli granuli kkawżata mill-virus JC  Retinopatija erpetika nekrotizzanti |
| *Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika* |  | Anemija | Tromboċitopenija  Purpura tromboċitopenika immuni (*ITP, immune thrombocytopenic purpura*)  Eosinofilja | Anemija emolitika  Ċelluli ħomor b’nukleu |  |
| *Disturbi fis-sistema immunitarja* |  | Sensittività eċċessiva | Reazzjoni anafilattika  Sindrome infjammatorju tar-rikostituzzjoni immunitarja |  |  |
| *Disturbi fis-sistema nervuża* | Sturdament  Uġigħ ta’ ras |  |  |  |  |
| *Disturbi vaskulari* |  | Fwawar |  |  |  |
| *Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali* |  | Qtugħ ta’ nifs |  |  |  |
| *Disturbi gastro‑intestinali* | Dardir | Rimettar |  |  |  |
| *Disturbi fil-fwied u fil-marrara* |  |  |  | Iperbilirubinemija | Ħsara fil-fwied |
| *Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda* |  | Ħakk  Raxx  Urtikarja |  | Anġjoedima |  |
| *Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi* | Artralġja |  |  |  |  |
| *Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata* | Għeja | Deni  Tkexkix ta’ bard  Reazzjoni fis-sit tal-infużjoni  Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni | Edima fil-wiċċ |  |  |
| *Investigazzjonijiet* |  | Żieda fl-enzimi tal-fwied  Preżenza ta’ antikorpi speċifiċi għall-mediċina |  |  |  |
| *Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura* | Reazzjoni relatata mal-infużjoni |  |  |  |  |

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

*Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRR, infusion-related reactions)*

Fi provi kliniċi kkontrollati ta’ sentejn f’pazjenti b’MS, episodju relatat ma’ l-infużjoni kien definit bħala episodju avvers li seħħ waqt l-infużjoni jew sa siegħa mit-tmiem tal-infużjoni. Dawn seħħew f’23.1% tal-pazjenti b’MS ittrattati b’natalizumab (plaċebo: 18.7%). Episodji rrappurtati aktar komuni b’natalizumab milli bil-plaċebo inkludew sturdament, tqalligħ, urtikarja u rogħda ta’ bard.

*Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva*

Fi provi kliniċi kkontrollati ta’ sentejn f’pazjenti b’MS, reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva seħħew f’mhux aktar minn 4% tal-pazjenti. Reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi seħħew f’anqas minn 1% tal-pazjenti li rċevew dan il-prodott mediċinali. 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’ sensittività eċċessiva li seħħew flimkien ma’ wieħed jew aktar mis-sintomi li ġejjin: pressjoni baxxa, pressjoni għolja, uġigħ fis-sider, skomdu fis-sider, qtugħ ta’ nifs, anġjoedima, flimkien ma’ sintomi aktar komuni bħal raxx u utikarja.

*Immunoġeniċità*

F’10% tal-pazjenti antikorpi kontra natalizumab ġew osservati fi provi kliniċi kkontrollati li damu sentejn f’pażjenti b’MS. Antikorpi persistenti kontra natalizumab (test wieħed possitiv li jerġa 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’ natalizumab u ma’ incidenza akbar ta’ reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva. Effetti mhux mixtieqa oħra relatati mal-infużjoni assoċjati ma’ antikorpi persistenti inkludew rogħda ta’ bard, tqalliġh, rimettar u fwawar (ara sezzjoni 4.4).

Jekk, wara madwar 6 xhur ta’ terapija, antikorpi persistenti huma suspettati, minħabba tnaqqis fl‑effikaċja jew minħabba d-dehra ta’ episodji relatati ma’ l-infużjoni, dawn jistgħu jinstabu u jiġu kkonfermati b’test ieħor 6 ġimgħat wara l-ewwel test pożittiv. Minħabba li l-effikaċja tista’ tonqos jew l-inċidenza ta’ sensittività eċċessiva jew reazzjonijiet relatati ma’ l-infużjoni jistgħu jiżdiedu f’pazjent b’antikorpi persistenti, it-trattament għandu jitwaqqaf f’pazjenti li jiżviluppaw antikopri 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 ttrattati b’natalizumab kif ukoll f’dawk ittrattati bil-plaċebo. In‑natura tal-infezzjonijiet kienu ġeneralment simili fil-pażjenti ttrattati b’natalizumab u f’dawk ittrattati 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 bi trattament xieraq.

Fi provi kliniċi, infezzjonijiet ta’ herpes (Varicella-Zoster virus, Herpes-simplex virus) seħħew ftit aktar frekwenti f’pazjenti bit-trattament b’natalizumab minn f’pazjenti bit-trattament bil-placebo. F’esperjenza bikrija tas-suq ġew irrappurtati każijiet serji, ta’ theddida għall-ħajja, u xi kultant fatali ta’ enċefalite u meninġite kkawżati minn herpes simplex jew varicella zosterf’pazjenti bi sklerożi multipla li kienu qed jirċievu natalizumab. It-tul tat-trattament b’natalizumab 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 dan il-prodott mediċinali. Xi każijiet seħħew f’pazjenti b’infezzjonijiet tal-herpes fis-sistema nervuża ċentrali (CNS, central nervous system) (eż. meninġite u enċefalite kkawżati mill-herpes). Każijiet serji ta’ ARN, li jaffettwaw għajn waħda jew iż-żewġ għajnejn, wasslu biex x’uħud mill-pazjenti jagħmew. It-trattament irrappurtat f’dawn il-każijiet kien jinkludi 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 rrappurtati 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’pażjenti fuq dan il-prodott mediċinali fi studji ta’ osservazzjoni wara t-tqegħid fis-suq.

*Tumuri malinni*

Ma kienitx osservata differenza fir-rata ta’ l-inċidenza jew fin-natura tat-tumuri malinni bejn pazjenti ttrattati b’natalizumab u dawk ttrattati bil-plaċebo tul is-sentejn ta’ trattament. Iżda, tinħtieġ sorveljanza fuq perijodu ta’ trattament 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 trattament b’natalizumab kien assoċjat ma’ żjieda fiċ-ċirkolazzjoni ta’ limfoċiti, monoċiti, eżinofili, bażofili u ċelluli ħomor tad-demm 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 b’għoti IV. Waqt trattament bil-forma IV ta’ dan il-prodott mediċinali, 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-demm (tnaqqis medju ta’ 0.1 x 106/L). Kull tibdil fil-varjabbli ematoloġiċi rritornaw għall-valuri ta’ qabel it-trattament, 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/mm3) mingħajr sintomi kliniċi. F’każijiet bħal dawn fejn it-terapija twaqqfet il-livelli elevati ta’ eżinofili reġgħu lura għan-normal.

*Tromboċitopenija*

Fl-esperjenza ta’ wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrappurtati tromboċitopenija u purpura tromboċitopenika immuni (ITP, *immune thrombocytopenic purpura*) bi frekwenza mhux komuni.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Doża eċċessiva**

Is-sigurtà ta’ dożi ogħla minn 300 mg ma ġietx evalwata b’mod adegwat. L-ammont massimu ta’ natalizumab li jista’ jingħata b’mod sigur ma ġiex determinat.

M’hemmx antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta’ natalizumab. It-trattament jikkonsisti fit-twaqqif tal-prodott mediċinali u terapija ta’ appoġġ kif meħtieġ.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L04AG03.

Effetti farmakodinamiċi

Natalizumab huwa inibitur selettiv tal-molekola ta’ adeżjoni u jeħel mas-sotto-unità α4 tal-integrins umani, li jinstabu fi kwantità għolja fil-wiċċ tal-lewkoċiti kollha, bl-eċċezzjoni tan-newtrofili. Speċifikatament, natalizumab jeħel mal-integrin α4β1, 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 α4β7 mal-molekola-1 ta’ adeżjoni ta’ addressin ta’ ċellula mukosali (MadCAM‑1). L-alterazzjoni ta’ dawn l-interazzjonijiet molekolari tipprevjeni it‑transmigrazzjoni ta’ lewkoċiti mononuklejari minn ġo l-endotilju għal ġot-tessut parenkemali nfjammat. Mekkaniżmu ieħor ta’ azzjoni ta’ natalizumab jista’ jkun li jissopprimi r-reazzjonijiet ta’ infjammazzjoni li jkunu għaddejjin fit-tessut marid billi jinibixxi l-interazzjoni tal-lewkoċiti li għandhom α4 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 infjammati u ċ-ċelluli endotiljali tal-ħajt tal-kanal. L-interazzjoni bejn α4β1 u l-miri tagħha hija parti importanti tal-infjammazzjoni patoloġika fil-moħħ u disintegrazzjoni ta’ dawn l-interazzjonijiet twassal għal tnaqqis fl-infjmmazzjoni. Taħt kundizzjonijiet normali, VCAM‑1 ma jinstabx fil-parenkima tal-moħħ. Iżda fil-preżenza ta’ ċitokini li jippromwovu l‑infjammazjoni, tiġi attivata aktar mis-soltu l-VCAM‑1 fuq iċ-ċelluli endotiljali u possibilment fuq iċ-ċelluli glijali qrib il‑postijiet ta’ infjammazzjoni. Fis-sitwazzjoni ta’ infjammazzjoni tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) f’MS, hija l-interazzjoni ta’ α4β1 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 molekolari ta’ α4β1 minn mal-miri tiegħu inaqqas l-attività infjammatorja preżenti fil-moħħ f’MS u jnibixxi aktar migrazzjoni ta’ ċelluli mmuni għal ġot-tessut infjammat, u b’hekk inaqqas il-formazzjoni u t-tkabbir ta’ leżjonijiet ta’ MS.

Effikaċja klinika

*Studju kliniku AFFIRM*

L-effikaċja bħala monoterapija kienet evalwata fi studju randomised, double‑blind, kkontrollat bil‑plaċebo u li dam sentejn (studju AFFIRM) f’pazjenti b’RRMS 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 ġimgħat sa 30 infużjoni. Valutazzjonijiet newroloġiċi saru kull 12-il ġimgħa 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 ppreżentati fit-Tabella 2.

| **Tabella 2. Studju AFFIRM: Karatteristiċi prinċipali u riżultati** | | |
| --- | --- | --- |
| Disinn | Monoterpija; prova randomised, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo, fi gruppi parallel, li dam 120 ġimgħa | |
| Soġġetti | RRMS (kriterji McDonald) | |
| Trattament | Plaċebo / Natalizumab 300 mg i.v. kull 4 ġimgħat | |
| 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 | |
| Soġġetti | Plaċebo | Natalizumab |
| Randomised | 315 | 627 |
| Temmew l-ewwel sena | 296 | 609 |
| Temmew 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-tnax-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 CI95% 0.26; 0.41 | |
| Sentejn | Proporzjon tar-rata 0.32 CI95% 0.26; 0.40 | |
| Bla rkadar |  |  |
| Wara sena | 53% | 76% |
| Wara sentejn | 41% | 67% |
|  |  |  |
| Diżabilità |  |  |
| Proporzjon li avvanzaw1(12-il ġimgħa ta’ konferma; żvilupp primarju) | 29% | 17% |
|  | Proporzjon ta’ riskju 0.58, CI95% 0.43; 0.73, p<0.001 | |
| Proporzjon li avvanzaw1(24 ġimgħa ta’ konferma) | 23% | 11% |
|  | Proporzjon ta’ riskju 0.46, CI95% 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 ġodda 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-diżabilità kienet definita bħala 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 għat-trattament ta’ RRMS 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 ittrattat b’natalizumab (n = 148) u 1.455 fil-grupp ittrattat bil-plaċebo (n = 61) (p <0.001). L‑indiċi ta’ riskju għall-progressjoni tad-diżabilità 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 inklużi l-pazjenti fl-istudju.

*Programm ta’ Osservazzjoni ta’ Tysabri (TOP, Tysabri Observational Program)*

Analiżi 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 = 5,770), uriet li pazjenti li jaqilbu minn beta interferon (n = 3,255) 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 dan il-prodott mediċinali, 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’ natalizumab għal dan is-sottogrupp ta’ pazjenti, għandu jiġi kkunsidrat meta wieħed jinterpreta din id-*data*.

*Popolazzjoni pedjatrika*

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

*Intervall estiż bejn id-dożaġġi*

F’analiżi speċifikata minn qabel, retrospettiva, dwar pazjenti mill-Istati Uniti ttrattati b’Tysabri mogħti ġol-vini u pożittivi għall-antikorpi kontra JCV (Programm ta’ Preskrizzjoni TOUCH), ir-riskju ta’ PML ġie mqabbel bejn pazjenti ttrattati bl-intervall bejn id-dożaġġi approvat u pazjenti ttrattati b’intervall estiż bejn id-dożaġġi kif identifikat fl-aħħar 18-il xahar ta’ esponiment (EID, intervalli medji bejn id-dożaġġi ta’ madwar 6 ġimgħat). Il-maġġoranza (85%) tal-pazjenti li ngħataw dożi ta’ EID ingħataw id-dożaġġ approvat għal ≥1 sena qabel ma’ nqalbu fuq EID. L-analiżi wriet riskju aktar baxx ta' PML f'pazjenti kkurati bl-EID. ta’ PML f’pazjenti ttrattati b’EID (proporzjon ta’ perikolu = 0.06, 95% CI tal-proporzjon għall-periklu = 0.01 sa 0.22).

L-effikaċja ġiet imfassla għal pazjenti li jaqilbu għal dożaġġi itwal wara ≥1 sena ta’ dożaġġ approvat b’dan il-prodott mediċinali b’għoti ġol-vini u li ma kellhomx rikaduta fis-sena qabel ma seħħ il-qlib. Mudellar u simulazzjoni kurrenti ta’ statistika farmakokinetika/farmakodinamika jindikaw li r-riskju ta’ attività tal-marda MS għal pazjenti li jaqilbu għal intervalli bejn id-dożaġġi itwal jista’ jkun ogħla għal pazjenti b’intervalli bejn id-dożaġġi ta’ ≥7 ġimgħat. Ma tlestew l-ebda studji kliniċi prospettivi biex jivvalidaw dawn is-sejbiet.

L-effikaċja ta’ natalizumab meta jingħata ma’ EID ma ġietx determinata; għalhekk, il-bilanċ bejn il-benefiċċju/riskju ta’ EID mhuwiex magħruf (ara “*Għoti ġol-vini Q6W*”).

*Għoti ġol-vini Q6W*

L-effikaċja u s-sigurtà ġew evalwati fi studju prospettiv, randomised, intervenzjonali, ikkontrollat, open-label, rater-blinded u internazzjonali ta’ fażi 3 (NOVA, 101MS329), li kien jinvolvi individwi b’MS li tirkadi u tbatti skont il-kriterji McDonald tal-2017 li ngħataw doża ta’ natalizumab ġol-vini kull sitt ġimgħat. L-istudju tfassal biex tiġi stmata d-differenza fl-effikaċja bejn il-korsijiet ta’ dożaġġ ta’ Q6W u Q4W.

L-istudju għażel b’mod randomised 499 individwu ta’ bejn it-18 u s-60 sena, b’punteġġ EDSS ta’ ≤ 5.5 fl-iscreening, li kienu rċivew trattament IV Q4W b’natalizumab għal mill-inqas sena u kienu klinikament stabbli (l-ebda rikaduta fl-aħħar 12-il xahar, l-ebda leżjoni f’T1 li tidher aħjar b’gadolinium (Gd) fl-iscreening). Fl-istudju, l-individwi li qalbu għal Q6W wara mill-inqas sena ta’ trattament IV Q4W b’natalizumab ġew evalwati billi tqabblu mal-individwi li komplew it-trattament IV Q4W.

Is-sottogruppi demografiċi fil-linja bażi tal-età, is-sess, it-tul tal-esponiment għal natalizumab, il-pajjiż, il-piż tal-ġisem, l-istatus kontra JCV u n-numru ta’ rikaduti fis-sena ta’ qabel l-ewwel doża, in-numru ta’ rikaduti waqt li kien qed jittieħed natalizumab, in-numru ta’ DMTs preċedenti, u t-tip ta’ DMT preċedenti kienu simili bejn il-gruppi ta’ trattament b’dożaġġ Q6W u Q4W.

| **Tabella 3. L-istudju NOVA: Karatteristiċi ewlenin u riżultati** | | |
| --- | --- | --- |
| Disinn | Monoterapija; studju ta’ fażi 3b prospettiv, randomised, intervenzjonali, ikkontrollat, open-label, rater-blinded, u internazzjonali | |
| Individwi | RRMS (kriterji McDonald) | |
| Għoti tat-trattament (parti 1) | Natalizumab Q4W  300 mg I.V. | Natalizumab Q6W  300 mg I.V. |
| Randomised | 248 | 251 |
| RIŻULTATI | | |
| Popolazzjoni mITTa għal parti 1 f’ġimgħa 72 | 242 | 247 |
| Leżjonijiet f’T2 ġodda/li reġgħu bdew jikbru (N/NE, *new/newly enlarging*) mil-linja bażi sa Ġimgħa 72  Individwi bin-numru ta’ leżjonijiet = 0 | 189 (78.1%) | 202 (81.8%) |
| = 1 | 7 (3.6%) | 5 (2.0%) |
| = 2 | 1 (0.5%) | 2 (0.8%) |
| = 3 | 0 | 0 |
| = 4 | 0 | 0 |
| ≥ 5 | 0 | 2\* (0.8%) |
| neqsin | 45 (18.6%) | 36 (14.6%) |
| Leżjonijiet iperintensi N/NE f’T2 medji aġġustati (punt finali primarju)\*  95% CIb,c | 0.05  (0.01, 0.22) | 0.20  (0.07, 0.63) |
|  | p = 0.0755 | |
| Proporzjon ta’ individwi li żviluppaw leżjonijiet N/NE f’T2 | 4.1% | 4.3% |
| Proporzjon ta’ individwi li żviluppaw leżjonijiet ipointensi f’T1 | 0.8% | 1.2% |
| Proporzjon ta’ individwi li żviluppaw leżjonijiet li jidhru aħjar b’Gd | 0.4% | 0.4% |
| Rata ta’ rikaduta annwalizzata aġġustata | 0.00010 | 0.00013 |
| Proporzjon ta’ individwi mingħajr rikaduta\*\* | 97.6% | 96.9% |
| Proporzjon mingħajr aggravar ikkonfermat tal-EDSS f’ġimgħa 24 | 92% | 90% |
| a Il-popolazzjoni mITT, li kienet tinkludi l-parteċipanti randomised kollha li rċevew mill-inqas doża waħda tat-trattament li kien qed jiġi studjat (natalizumab SID jew natalizumab EID) u li kellhom mill-inqas riżultat wieħed wara l-linja bażi mill-evalwazzjonijiet tal-effikaċja klinika li ġejjin: evalwazzjonijiet tal-effikaċja tal-MRI, rikaduti, EDSS, 9‑HPT, T25FW, SDMT, TSQM, skala CGI.  b Stmat bl-użu ta’ rigressjoni binomjali negattiva bit-trattament bħala klassifikazzjoni u l-piż tal-ġisem fil-linja bażi (≤ 80 kontra > 80 kg), it-tul tal-esponiment għal natalizumab fil-linja bażi (≤ 3 kontra > 3 snin), u r-reġjun (l-Amerka ta’ Fuq, ir-Renju Unit, l-Ewropa u l-Iżrael, u l-Awstralja) bħala kovarjanti.  c Il-leżjonijiet osservati huma inklużi fl-analiżi irrispettivament mill-avvenimenti fl-istess ħin, u l-valuri neqsin minħabba l-effikaċja jew is-sigurtà (6 individwi qalbu għal dożaġġ Q4W u individwu wieħed fuq Q6W u ieħor fuq Q4W waqqfu t-trattament) huma imputati skont l-agħar każ ta’ individwi fuq trattament fl-istess żjara fl-istess grupp ta’ trattament jew inkella permezz ta’ imputazzjoni multipla.  \* Id-differenza numerika li dehret fil-leżjonijiet N/NE bejn iż-żewġ gruppi ta’ trattament irriżultat minn numru għoli ta’ leżjonijiet li seħħew f’żewġ individwi fil-grupp Q6W – individwu wieħed li żviluppa leżjonijiet tliet xhur wara t-twaqqif tat-trattament u individwu ieħor li kien iddijanjostikat b’PML bla sintomi f’ġimgħa 72.  \*\* Rikaduti – ir-rikaduti kliniċi ġew evalwati kif definiti minn sintomi newroloġiċi ġodda jew rikorrenti mhux assoċjati ma’ deni jew infezzjoni li damu mill-inqas 24 siegħa. | | |

**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 μg/mL. Il-medja ta’ konċentrazzjonijiet fi stat stabbli ta’ natalizumab tul il-perijodu ta’ dożaġġ varjat minn 23 μg/mL sa 29 μg/mL fid-dożaġġ Q4W. Fi kwalunkwe mument, il-konċentrazzjonijiet medji tal-inqas livell għall-kors Q6W kienu madwar 60 sa 70% inqas minn dawk għall-kors Q4W. It-tul ta’ żmien mistenni biex jintlaħaq stat stabbli kien ta’ madwar 24 ġimgħa. L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tinkludi 12-il studju u1,781 individwu li kienu qed jirċievu dożi li kienu jvarjaw minn 1 sa 6 mg/kg u dożi fissi ta’ 150/300 mg.

Distribuzzjoni

Il-volum ta’ distribuzzjoni medjan fi stat fiss kien ta’ 5.96 L (5.59-6.38 L, intervall ta’ kunfidenza ta’ 95%).

Eliminazzjoni

L-istima medjana tal-popolazzjoni għat-tneħħija lineari kienet 6.08 mL/s (5.75-6.33 mL/s, intervall tal-kunfidenza ta’ 95%), u l-*half-life* medjana stmata kienet ta’ 28.2 jiem. Il-95 intervall perċentili tal-*half-life* terminali huwa minn 11.6 sa 46.2 jiem.

L-analiżi tal-popolazzjoni ta’ 1,781 pazjent esplorat l-effetti ta’ kovarjanti magħżula inkluż piż tal-ġisem, eta’, sess, il-preżenza ta’ antikorpi għal natalizumab u l-formulazzjoni fuq il-farmakokinetika. Il-piż tal-ġisem, il-preżenza ta’ antikorpi għal natalizumab u l-formulazzjoni użati fl-istudji ta’ fażi 2 biss instabu li jinfluwenzaw id-dispożizzjoni ta’ natalizumab. It-tneħħija ta’ natalizumab żdiedet bil-piż tal-ġisem f’mod inqas minn proporzjonali, b’tali mod li tibdil ta’ +/-43% fil-piż tal-ġisem wassal għall-tibdil ta’ -33% sa 30% biss fit-tneħħijja. Il-preżenza ta’ antikorpi għal natalizumab persistenti żidiet it-tneħħija ta’ natalizumab b’madwar 2.45 darbiet, b’mod konsistenti ma’ tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fis-serum ta’ natalizumab osservati f’pazjenti li kellhom antikorpi persistenti.

Popolazzjonijiet Speċjali

*Popolazzjoni pedjatrika*

Il-farmakokinetika ta’ natalizumab f’pazjenti pedjatriċi b’MS ma ġietx stabbilita.

*Indeboliment tal-kliewi*

Il-farmakokinetika ta’ natalizumab f’pazjenti b’insuffiċjenza tal-kliewi ma ġietx studjata.

*Indeboliment tal-fwied*

Il-farmakokinetika ta’ natalizumab f’pazjenti b’insuffiċjenza tal-fwied ma ġietx studjata.

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta’ sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi 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-demm 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 minħabba l-għotja ta’ natalizumab.

Ma kienu osservati l-ebda effetti klastoġeniċi jew mutaġeniċi fit-testijiet ta’ Ames jew ta’ abberazzjoni kromożomali uman. Natalizumab ma wera l-ebda effett ta’ proliferazzjoni jew ċitotossiċità fuq testijiet *in vitro* b’razzez ta’ ċelluli tat-tumur pożittivi għal α4‑integrin.

Tnaqqis fil-fertilità ta’ fniek ta’ l-indi nisa kienet osservata fi studju wieħed 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 wieħed fi fniek ta’ l-indi, kienet innotata tnaqqis żgħir fis-sopravivenza tal-frieħ. Fi studji fix-xadini, in-numru ta’ aborti rduppjaw fil-gruppi ttrattati b’natalizumab 30 mg/kg meta mqabbla mal-gruppi ta’ kontroll pariġġ. Dan kien ir-riżultat ta’ inċidenza għolja ta’ aborti fil‑gruppi ttrattati 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 ittrattati 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-tneħħijja ta’ natalizumab.

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

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Sodium phosphate, monobasic, monohydrate

Sodium phosphate, dibasic, heptahydrate

Sodium chloride

Polysorbate 80 (E 433)

Ilma għall-injezzjonijiet

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Tysabri 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni m’għandux jitħallat 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

L-istabbiltà kimika u fiżika tas-soluzzjoni dilwita ntweriet għal 72 siegħa f’temperatura ta’ 2 °C sa 8 °C u sa 30 °C.

Minn aspett mikrobijoloġiku, wara d-dilwazzjoni b’sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, huwa rrakkomandat użu mmedjat. Jekk ma jintużax immedjatament, is-soluzzjoni dilwita għandha tinħażen f’temperatura ta’ 2 °C sa 8 °C u infuża sa 24 siegħa 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 sa 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 (ħġieġ tat-tip I) b’tapp (lasktu chlorobutyl) u siġill (aluminju) b’għatu flip‑off.

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

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Istruzzjonijiet għall-użu:

* Spezzjona il-kunjett għall-frak qabel id-dilwazzjoni u l-għotja. Jekk jiġu osservati l-frak u/jew il-likwidu fil-kunjett mhux bla kulur, ċar għal kemmxejn ikanġi, l-kunjett m’għandux jintuża.
* Uża teknika asettika meta tipprepara s-soluzzjoni għall-infużjoni ġol-vini (IV). Neħħi l-għatu flip-off mill-kunjett. Daħħal 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 biex tħallat kollox. Tħawwadx.
* Dan il-prodott mediċinali m’għandux jitħallat ma’ prodotti mediċinali jew dilwenti oħra.
* Spezzjona il-prodott mediċinali dilwit għall-frak jew tibdil fil-kulur qabel l-għotja. Tużax jekk tkun bidlet il-kulur jew jekk tara xi frak.
* Il-prodott mediċinali dilwit għandu jintuża mill-aktar fis possibbli u sa 24 siegħa mid-dilwizzjoni. Jekk il-prodott mediċinali dilwit huwa maħżun f’2 °C sa 8 °C (tiffriżax), ħalli is-soluzzjoni tilħaq 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 fil-minuta.
* Wara li tintemm l-infużjoni, laħlaħ 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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

In-Netherlands

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini [https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tysabri 150 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull mL fih 150 mg ta’ natalizumab.

Natalizumab huwa antikorp rikombinat umanizzat anti‑α4‑integrin prodott f’razza ta’ ċelluli tal‑ġrieden permezz ta’ teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

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

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Soluzzjoni bla kulur għal kemxejn safra, kemxejn opalexxenti għal opalexxenti.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Tysabri huwa indikat bħala terapija waħda li timmodifika l-marda f’adulti bi sklerożi multipla attiva ħafna li tirkadi u tbatti (RRMS, *relapsing remitting multiple sclerosis*) għall-gruppi ta’ pazjenti li ġejjin:

* Pazjenti li għandhom marda attiva ħafna minkejja kors sħiħ u adegwat ta’ trattament b’mill-inqas terapija li timmodifika l-marda (DMT, *disease modifying therapy*) waħda (għall-eċċezzjonijiet u informazzjoni dwar perjodi ta’ tneħħija (*washout periods*) ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1)

jew

* Pazjenti b’RRMS severa 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’Immaġini bir-Riżonanza Manjetika (MRI, *Magnetic Resonance Imaging*) tal-moħħ jew b’żieda sinifikanti fil-kwantità ta’ leżjonijiet T2 meta mqabbel ma’ MRI reċenti ta’ qabel.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

It-terapija għandha tinbeda u tiġi sorveljata b’mod kontinwu minn tobba speċjalizzati b’esperjenza fid-dijanjosi u t-trattament ta’ kundizzjonijiet newroloġiċi, f’ċentri b’aċċess f’waqtu ta’ MRI. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi bikrija ta’ Lewkoenċefalopatija Multifokali Progressiva (PML, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*).

Pazjenti ttrattati b’dan il-prodott mediċinali 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).

Fil-każ ta’ għoti minn professjonist tal-kura tas-saħħa barra minn ambjent kliniku, għoti mill-pazjent stess jew għoti minn min jieħu ħsieb il-pazjent (ara hawn taħt), għandha tiġi pprovduta l-Lista ta’ Verifika ta’ Qabel l-Għoti (ara sezzjoni 4.4 għal gwida edukattiva).

Wara sentejn ta’ trattament, il‑pazjenti għandhom jiġu infurmati mill-ġdid dwar ir-riskji, speċjalment dwar iż-żieda fir-riskju ta’ PML, u flimkien mal-persuni li jieħdu ħsiebhom għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi bikrija ta’ PML.

Għandhom ikunu disponibbli riżorsi għall-immaniġġjar ta’ reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva u aċċess għall-MRI. Hemm *data* limitata dwar il-formulazzjoni taħt il-ġilda fil-popolazzjoni ta’ pazjenti li qatt ma kienu ħadu Tysabri qabel (ara sezzjoni 4.4).

Xi pazjenti setgħu kienu esposti għal prodotti mediċinali immunosoppressivi (eż. mitoxantrone, cyclophosphamide, azathioprine). Dawn il-prodotti mediċinali għandhom il-potenzjal li jikkawżaw immunosoppressjoni mtawla, anki wara li jitwaqqaf id-dożaġġ. Għalhekk, it-tabib għandu jikkonferma li dawn il-pazjenti ma jkunux immunokompromessi qabel ma jinbeda t-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata għall-għoti taħt il-ġilda hija ta’ 300 mg kull 4 ġimgħat. Peress li kull siringa mimlija għal-lest fiha 150 mg natalizumab, jeħtieġ li jingħataw żewġ siringi mimlija għal-lest.

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 (infużjoni ġol-vini) 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 tat-trattament, użu ta’ immunosoppressanti qabel ma tirċievi l-prodott mediċinali u l-preżenza ta’ antikorpi kontra l-virus ta’ John Cunningham (JCV, *John Cunningham virus*) (ara sezzjoni 4.4).

*Għoti mill-ġdid*

L-effikaċja ta’ għoti mill-ġdid ma ġietx determinata (għas-sigurtà, ara sezzjoni 4.4).

Kwalunkwe bidla fir-rotta tal-għoti tal-prodott mediċinali għandha ssir 4 ġimgħat wara d-doża preċedenti.

Popolazzjonijiet speċjali

*Anzjani*

L-użu ta’ dan il-prodott mediċinali f’pazjenti b’età ta’ aktar minn 65 sena mhux rakkomandat minħabba n-nuqqas ta’ *data* f’din il-popolazzjoni.

*Indeboliment tal-kliewi u tal-fwied*

Ma sarux studji biex jiġu eżaminati l-effetti ta’ indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied.

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

*Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ dan il-prodott mediċinali fit-tfal u adolexxenti li għandhom sa 18‑il sena ma ġewx determinati. *Data* disponibbli bħalissa hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8 u 5.1.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Tysabri 150 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest hija għal injezzjoni taħt il-ġilda (SC, *subcutaneous*) biss. Mhuwiex intenzjonat għal infużjoni ġol-vini (IV, *intravenous*).

Għandhom jingħataw żewġ siringi mimlija għal-lest (doża totali ta’ 300 mg), waħda wara l-oħra mingħajr dewmien sinifikanti. It-tieni injezzjoni għandha tingħata mhux aktar tard minn 30 minuta wara l-ewwel injezzjoni.

Is-siti għall-injezzjoni taħt il-ġilda huma l-koxxa, l-addome (mill-inqas 6 cm ’l bogħod miż-żokra), jew in-naħa ta’ wara tal-parti ta’ fuq tad-driegħ (tal-aħħar biss fil-każ ta’ injezzjoni minn professjonist tal-kura tas-saħħa jew minn min jieħu ħsieb il-pazjent). L-injezzjoni m’għandiex tingħata f’żona tal-ġisem fejn il-ġilda tkun irritata, ħamra, imbenġla, infettata, jew b’xi tip ta’ ċikatriċi. Meta wieħed ikun qed ineħħi s-siringa mis-sit tal-injezzjoni, huwa għandu jitlaq il-planġer waqt li jiġbed il-labra dritt ’il barra. Meta titlaq il-planġer, dan jippermetti li l-ilqugħ tal-labra jgħatti l-labra. It-tieni injezzjoni għandha tkun aktar minn 3 ċm ’il bogħod mill-post tal-ewwel injezzjoni (ara l-istruzzjonijiet għall-għoti fl-aħħar tal-fuljett ta’ tagħrif).

Il-pazjenti li qatt ma jkunu ħadu natalizumab qabel għandhom jiġu osservati matul l-injezzjoni u għal siegħa wara għal sinjali u sintomi ta’ reazzjonijiet għall-injezzjoni inkluż sensittività eċċessiva għall-ewwel sitt dożi ta’ natalizumab. Għall-pazjenti li qed jirċievu natalizumab bħalissa u li rċevew mill-inqas sitt dożi, irrispettivament mir-rotta minn fejn ingħata natalizumab għall-ewwel sitt dożi, il-ħin ta’ osservazzjoni ta’ siegħa wara l-injezzjoni għal injezzjonijiet sussegwenti taħt il-ġilda jista’ jitnaqqas jew jitneħħa skont il-ġudizzju kliniku jekk il-pazjenti ma jkunu esperjenzaw l-ebda reazzjoni għall-injezzjoni/infużjoni.

*Għoti barra mill-ambjent kliniku (OCS,* outside the clinical setting*)*

L-injezzjonijiet b’natalizumab li jingħataw minn professjonist tal-kura tas-saħħa barra minn ambjent kliniku (eż. id-dar) jistgħu jiġu kkunsidrati għal pazjenti li fil-passat ikunu ttolleraw mill-inqas sitt dożi ta’ natalizumab sew, jiġifieri dawk li ma kellhomx reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva. Id-deċiżjoni li pazjent jirċievi l-injezzjonijiet barra minn ambjent kliniku għandha tittieħed wara evalwazzjoni u rakkomandazzjoni mit-tabib speċjalizzat. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom ikunu viġilanti għal sinjali u sintomi bikrin ta’ PML (ara sezzjoni 4.4 għal aktar informazzjoni dwar il-PML u l-gwida ta’ edukazzjoni).

*Għoti mill-pazjent stess jew għoti minn min jieħu ħsieb il-pazjent*

L-għoti mill-pazjent stess jew l-għoti minn min jieħu ħsieb il-pazjent jistgħu jiġu kkunsidrati għal pazjenti li fil-passat ikunu ttolleraw sew mill-inqas sitt dożi ta’ natalizumab, jiġifieri dawk li ma kellhomx reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva. Id-deċiżjoni għandha tittieħed wara evalwazzjoni u rakkomandazzjoni mit-tabib speċjalizzat.

Il-pazjenti jew dawk li jieħdu ħsiebhom iridu jagħtu mill-inqas żewġ dożi permezz ta’ rotta SC (żewġ injezzjonijiet kull waħda) taħt il-gwida ta’ professjonist tal-kura tas-saħħa. Iridu jingħataw struzzjonijiet biex jaqraw il-kartuna ta’twissija tal-pazjent u jduru l-Lista ta’ Verifika ta’ Qabel l-Għoti qabel kull doża. Il-pazjenti jew dawk li jieħdu ħsiebhom għandhom jiġu avżati biex jibqgħu attenti għas-sinjali u s-sintomi bikrija ta’ PML (ara sezzjoni 4.4 għal aktar informazzjoni dwar PML u gwida edukattiva) u, jekk isseħħ reazzjoni ta’ sensittività eċċessiva, biex iwaqqfu l-għoti u jfittxu attenzjoni medika immedjatament.

Wara intervall ta’ trattament ta’ 3 xhur jew aktar, is-sitt dożi sussegwenti għandhom jingħataw taħt is-superviżjoni ta’ professjonist tal-kura tas-saħħa minħabba t-tħassib dwar reazzjoni ta’ sensittività eċċessiva.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, *Progressive multifocal leukoencephalopathy*).

Pazjenti b’riskju akbar ta’ infezzjonijiet opportunistiċi, fosthom pazjenti immunokompromessi (inkluż dawk li bħalissa qed jieħdu terapiji immunosoppressivi jew dawk immunokompromessi minħabba terapija preċedenti) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)).

Użu flimkien ma’ DMTs oħrajn.

Tumuri malinni magħrufa, minbarra pazjenti b’karċinoma kutanja taċ-ċelluli tal-bażi.

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

1. Traċċabilità
2. Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b’mod ċar.
3. Lewkoenċefalopatija Multifokali Progressiva (PML, *Progressive multifocal leukoencephalopathy*)

L-użu ta’ dan il-prodott mediċinali kien assoċjat ma’ żieda fir-riskju ta’ PML, infezzjoni opportunistika kkawżata mill-virus JC, li tista’ tkun fatali jew twassal għal diżabilità severa. Minħabba din iż-żieda fir-riskju ta’ żvilupp ta’ PML, il-benefiċċji u riskji tat-trattament għandhom jiġu kkunsidrati mill-ġdid b’mod individwali mit-tabib speċjalizzat u l-pazjent; il-pazjenti jridu jiġu mmonitorjati f’intervalli regolari matul it-trattament kollu u għandhom jingħataw istruzzjonijiet flimkien mal-persuni li jieħdu ħsiebhom dwar sinjali u sintomi bikrija ta’ PML. Il-virus JC jikkawża wkoll newropatija taċ-ċelluli granuli (GCN, *granule cell neuronopathy*) ta’ JCV li ġiet irrappurtata f’pazjenti ttrattati b’dan il-prodott mediċinali. Is-sintomi ta’ JCV GCN huma simili għas-sintomi ta’ PML (jiġifieri sindrome ċerebellari).

Il-fatturi ta’ riskju li ġejjin huma assoċjati ma’ riskju akbar ta’ PML:

* Il-preżenza ta’ antikorpi kontra JCV.
* Tul tat-trattament, speċjalment aktar minn sentejn. Wara sentejn, il-pazjenti kollha għandhom jiġu infurmati mill-ġdid dwar ir-riskju ta’ PML bil-prodott mediċinali.
* Użu ta’ immunosoppressanti qabel ma jirċievu l-prodott mediċinali.

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’ riskju kollha għal PML (jiġifieri, ikunu pożittivi għall-antikorpi kontra JCV **u** jkunu rċevew terapija b’dan il-prodott mediċinali għal aktar minn sentejn **u** jkunu rċevew terapija b’immunosoppressanti qabel) għandhom riskju ogħla b’mod sinifikanti ta’ PML.

F’pazjenti li jkunu pożittivi għall-antikorpi kontra JCV, ittrattati b’natalizumab, li ma jkunux użaw terapija b’immunosoppressanti fil-passat, il-livell ta’ rispons ta’ antikorpi kontra JCV (indiċi) hu assoċjat mal-livell ta’ riskju għal PML.

Fil-pazjenti li jkunu pożittivi għall-antikorpi kontra JCV, intervall estiż bejn id-dożaġġi ta’ natalizumab (intervall medju bejn id-dożaġġi ta’ madwar 6 ġimgħat) hu ssuġġerit li jkun assoċjat ma’ riskju ta’ PML aktar baxx meta mqabbel mad-dożaġġ approvat. Jekk wieħed ikun qed juża intervall estiż bejn id-dożaġġi, għandu jeżerċita l-kawtela għax l-effikaċja ta’ intervall estiż bejn id-dożaġġi ma ġietx determinata u l-bilanċ bejn il-benefiċċju/riskju assoċjat bħalissa mhux magħruf (ara sezzjoni 5.1). It-tnaqqis fir-riskju ta’ PML huwa bbażat fuq *data* minn għoti ġol-vini. M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli dwar is-sigurtà jew l-effikaċja ta’ dan l-intervall estiż bejn id-dożaġġi b’għoti taħt il-ġilda. Għal aktar informazzjoni, irreferi għall-Informazzjoni u Linji Gwida dwar l-Immaniġġjar għat-Tabib.

Il-pazjenti kkunsidrati li jinsabu f’riskju għoli b’dan it-trattament għandhom ikomplu t-trattament biss jekk il-benefiċċji jegħlbu r-riskji. Għall-istima tar‑riskju ta’ PML fis-sottogruppi differenti ta’ pazjenti, jekk jogħġbok irreferi għall-Informazzjoni u Linji Gwida dwar l-Immaniġġjar għat-Tabib.

Ittestjar għal antikorpi kontra JCV

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

L-analiżi ta’ antikorpi kontra JCV (ELISA) m’għandhiex tintuża għad-dijanjosi ta’ PML. L-użu ta’ plażmaferesi/tibdil tal-plażma (PLEX, *plasma exchange*) jew immunoglobulina ġol-vini (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) jista’ jaffettwa l-interpretazzjoni utli tal-ittestjar għal antikorpi kontra JCV fis-serum. Il-pazjenti m’għandhomx jiġu ttestjati għall-antikorpi kontra JCV fi żmien ġimagħtejn minn PLEX minħabba t-tneħħija tal-antikorpi mis-serum, jew fi żmien 6 xhur minn IVIg (jiġifieri 6 xhur = 5x il-half-life għall-immunoglobulini).

Għal aktar informazzjoni dwar l-ittestjar għal antikorpi kontra JCV, jekk jogħġbok ara l-Informazzjoni u Linji Gwida dwar l-Immaniġġjar għat-Tabib.

MRI screening għal PML

Qabel ma jinbeda t-trattament b’dan il-prodott mediċinali, 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 (jiġifieri, ikunu pożittivi għall-antikorpi kontra JCV **u** jkunu rċevew aktar minn sentejn ta’ terapija b’dan il-prodott mediċinali **u** jkunu rċevew terapija b’immunosoppressanti fil-passat),

jew

* Pazjenti b’indiċi għoli ta’ antikorpi kontra JCV li jkunu rċevew aktar minn sentejn ta’ terapija b’dan il-prodott mediċinali u ma jkollhom l-ebda storja medika ta’ terapija b’immunosoppressanti.

Evidenza kurrenti tissuġġerixxi li r-riskju ta’ PML hu baxx f’indiċi daqs jew inqas minn 0.9, u jiżdied b’mod sostanzjali f’indiċi ta’ aktar minn 1.5 għal pazjenti li kienu fuq trattament b’dan il-prodott mediċinali għal aktar minn sentejn (ara l-Informazzjoni u Linji Gwida dwar l-Immaniġġjar għat-Tabib għal aktar informazzjoni).

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

Il-PML għandha tiġi kkunsidrata bħala dijanjosi differenzjali fi kwalunkwe pazjent b’MS li jkun qed jieħu natalizumab u li juri sintomi newroloġiċi u/jew leżjonijiet ġodda tal-moħħ fuq l-MRI. Ġew irrappurtati każijiet ta’ PML asintomatika bbażati fuq MRI, u DNA JCV pożittiva fil-fluwidu ċerebrospinali.

It-tobba għandhom jirreferu għall-Informazzjoni u Linji Gwida dwar l-Immaniġġjar għat-Tabib għal aktar informazzjoni dwar l-immaniġġjar tar-riskju ta’ PML f’pazjenti ttrattati b’natalizumab.

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

It-tabib speċjalizzat 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 possibbilment jissuġġerixxu PML jew JCV GCN. Jekk ikun hemm xi dubji, għandu jiġi kkunsidrat li jsiru aktar eżamijiet, inkluż skenn tal-MRI preferibbilment b’kuntrast (imqabbel ma’ MRI fil-linja bażi ta’ qabel it-trattament), l-eżaminazzjoni tas‑CSF għal DNA Virali JC u ripetizzjoni ta’ valutazzjonijiet newroloġiċi kif deskritt fl-Informazzjoni u Linji Gwida dwar l-Immaniġġjar għat-Tabib (ara Gwida ta’ edukazzjoni). Ladarba t-tabib jeskludi PML u/jew JCV GCN (jekk hemm bżonn billi jiġu ripetuti immaġini kliniċi u/jew investigazzjonijiet tal-laboratorju jekk jibqa’ suspett kliniku), id-dożaġġ jista’ jitkompla.

It-tabib għandu joqgħod attent ħafna għal sintomi li jissuġġerixxu PML u/jew JCV GCN li l-pazjent jista’ ma jindunax bihom (eż. sintomi konoxxittivi, psikjatriċi jew sindrome ċerebellari). Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati wkoll sabiex jinfurmaw lis-sieħeb/sieħba tagħhom jew dawk li qed jieħdu ħsiebhom dwar it-trattament tagħhom, minħabba li huma jistgħu jinnutaw sintomi li l-pazjent ma jindunax bihom.

PML kienet irrappurtata wara t-twaqqif ta’ dan il-prodott mediċinali f’pazjenti li ma kellhomx sejbiet li jissuġġerixxu PML fil-ħin tal-waqfien. Il-pazjenti u t-tobba għandhom ikomplu jsegwu l-istess protokoll ta’ monitoraġġ u jkunu attenti għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ġodda li jistgħu jissuġġerixxu PML għal madwar 6 xhur wara t-twaqqif ta’ natalizumab.

Jekk pazjent jiżviluppa PML, id-dożaġġ ta’ dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf għalkollox.

Wara rikostituzzjoni tas-sistema immuni f’pazjenti immunokompromessi b’PML, kien hemm titjib fir-riżultat.

Abbażi ta’ analiżi retrospettiva ta’ pazjenti ttrattati b’natalizumab, ma ġiet osservata l-ebda differenza fuq is-sopravivenza ta’ sentejn wara d-dijanjosi ta’ PML bejn pazjenti li rċevew PLEX u dawk li ma rċevewhx. Għal kunsiderazzjonijiet oħra fuq l-immaniġġjar ta’ PML, ara l-Informazzjoni u Linji Gwida dwar l-Immaniġġjar għat-Tabib.

PML u IRIS (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*, Sindrome Infjammatorju tar-Rikostituzzjoni Immuni)

IRIS iseħħ kważi fil-pazjenti kollha b’PML ittrattati b’dan il-prodott mediċinali wara l-irtirar jew it-tneħħija tal-prodott mediċinali. 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 u matul l‑irkupru minn PML għandu jingħata trattament xieraq għall-infjammazzjoni assoċjata (għal aktar tagħrif ara l-Informazzjoni u Linji Gwida dwar l-Immaniġġjar għat-Tabib).

Infezzjonijiet li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi oħra

Infezzjonijiet opportunistiċi oħra ġew irrappurtati bl-użu ta’ dan il-prodott mediċinali, speċjalment f’pazjenti bil‑marda ta’ Crohn li kienu immunokompromessi jew li kellhom komorbidità sinifikanti, iżda żieda fir-riskju ta’ infezzjonijiet opportunistiċi oħra bl-użu tal-prodott mediċinali f’pazjenti li m’għandhomx dawn il-komorbiditajiet bħalissa ma tistax tiġi eskluża. Instabu wkoll infezzjonijiet opportunistiċi f’pazjenti b’MS ittrattati b’dan il-prodott mediċinali bħala monoterapija (ara sezzjoni 4.8).

Dan it-trattament iżid ir-riskju li jiżviluppaw enċefalite u meninġite kkawżati minn viruses ta’ herpes simplex u varicella zoster. Każijiet serji, ta’ theddida għall-ħajja, u xi kultant fatali ġew irrappurtati fl-ambjent ta’ wara t-tqegħid fis-suq f’pazjenti bi sklerożi multipla li kienu qed jirċievu t-trattament (ara sezzjoni 4.8). Jekk iseħħu herpes enċefalite jew meninġite, il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf, u għandu jingħata trattament xieraq għal herpes enċefalite jew meninġite.

Nekrożi 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 dan il-prodott mediċinali u tista’ potenzjalment tikkawża li dak li jkun jagħma. Pazjenti li jkollhom sintomi tal-għajnejn bħal tnaqqis fiċ-ċarezza viżwali, ħmura u wġigħ fl-għajnejn, għandhom jiġu rreferuti għal screening tar-retina għal ARN. Wara dijanjosi klinika ta’ ARN, it-twaqqif ta’ dan il-prodott mediċinali għandu jiġi kkunsidrat f’dawn il-pazjenti.

Min jippreskrivi għandu jkun konxju tal-possibilità li infezzjonijiet opportunistiċi oħra jistgħu jseħħu waqt it-terapija u għandhom jinkluduhom fid-dijanjosi differenzjali ta’ infezzjonijiet li jseħħu f’pazjenti ttrattati b’Tysabri. Jekk ikun hemm suspett ta’ infezzjoni opportunistika, id-dożaġġ għandu jitwaqqaf sakemm dawn l-infezzjonijiet jistgħu jiġu esklużi permezz ta’ aktar eżamijiet.

Jekk pazjent li qed jieħu dan il-prodott mediċinali jiżviluppa infezzjoni opportunistika, id-dożaġġ tal-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf għalkollox.

Gwida ta’ edukazzjoni

It-tobba kollha li għandhom il-ħsieb li jippreskrivu l-prodott mediċinali għandhom jiżguraw li huma familjari mal-Informazzjoni u Linji Gwida dwar l-Immaniġġjar għat-Tabib.

It-tobba għandhom jiddiskutu l-benefiċċji u r-riskji ta’ terapija b’natalizumab mal-pazjent u għandhom jipprovdulu kartuna ta’ allarm tal-pazjent. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li jekk jiżviluppaw xi infezzjoni għandhom jinfurmaw lit-tabib tagħhom li qed jiġu ttrattati b’dan il-prodott mediċinali.

It-tobba għandhom jagħtu parir lill-pazjenti dwar l-importanza ta’ dożaġġ mhux interrott, partikolarment fil-bidu tat-trattament (ara sensittività eċċessiva).

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jagħtu l-injezzjoni taħt il-ġilda ta’ natalizumab barra minn ambjent kliniku, eż. id-dar, iridu jduru l-Lista ta’ Verifika ta’ Qabel l-Għoti għal kull pazjent qabel kull għoti. F’każ ta’ għoti mill-pazjent stess jew minn min jieħu ħsiebu, huma għandhom jiġu avżati biex iduru l-Lista ta’ Verifika ta’ Qabel l-Għoti qabel kull doża.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva kienu assoċjati ma’ dan il-prodott mediċinali, inkluż, għall-infużjoni ġol-vini, reazzjonijiet sistemiċi serji (ara sezzjoni 4.8).

Dawn ir-reazzjonijiet normalment seħħew fi żmien siegħa wara l-għoti. Ir-riskju ta’ sensittività eċċessiva kien l-akbar b’infużjonijiet tal-bidu u f’pazjenti li huma esposti mill-ġdid għat-trattament wara espożizzjoni qasira fil-bidu (infużjoni waħda jew tnejn) u perjodu estiż (3 xhur jew aktar) mingħajr trattament. Madankollu, ir-riskju ta’ reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva għandu jiġi kkunsidrat għal kull għoti.

Il-pazjenti għandhom jiġu osservati matul l-injezzjonijiet taħt il-ġilda u għal siegħa wara, għal sinjali u sintomi ta’ reazzjonijiet għall-injezzjoni inkluż sensittività eċċessiva (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Riżorsi għall-immaniġġjar ta’ reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva għandhom ikunu disponibbli. F’każ ta’ għoti mill-pazjent stess jew minn min jieħu ħsiebu, għandhom jiġu infurmati dwar is-sinjali u s-sintomi ta’ reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva. Jekk isseħħ reazzjoni ta’ sensittività eċċessiva, il-pazjenti jew dawk li jieħdu ħsiebhom għandhom jiġu avżati biex iwaqqfu l-għoti u jfittxu attenzjoni medika immedjatament.

Mal-ewwel sintomi jew sinjali ta’ sensittività eċċessiva, dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda terapija xierqa.

Pazjenti li kellhom esperjenza ta’ reazzjoni ta’ sensittività eċċessiva għandhom iwaqqfu għalkollox it-trattament b’natalizumab.

Hemm *data* limitata dwar il-formulazzjoni taħt il-ġilda fil-popolazzjoni ta’ pazjenti li qatt ma kienu ħadu Tysabri qabel (ara sezzjoni 5.1).

Trattament b’immunosoppressanti fl-istess waqt

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ dan il-prodott mediċinali meta jingħata flimkien ma’ terapiji immunosoppressivi u antineoplastiċi oħra ma ġewx stabbiliti għalkollox. L-użu ta’ dawn is-sustanzi fl-istess waqt ma’ dan il-prodott mediċinali jista’ jżid ir-riskju ta’ infezzjonijiet, inkluż infezzjonijiet opportunistiċi, u huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).

Fi provi kliniċi ta’ fażi 3 b’MS b’infużjoni ta’ natalizumab ġol-vini, it-trattament fl-istess waqt tal-irkadar b’kors qasir ta’ kortikosterojdi ma kienx assoċjat ma’ żieda fir-rata ta’ infezzjoni. Korsijiet qosra ta’ kortikosterojdi jistgħu jingħataw flimkien ma’ dan il-prodott mediċinali.

Trattament fil-passat b’terapiji immunosoppressivi jew immunomodulatorji

Pazjenti bi storja medika ta’ trattament b’mediċini immunosoppressanti huma f’riskju miżjud għal PML.

Ma twettqux studji biex jevalwaw l-effikaċja u s-sigurtà tal-prodott mediċinali meta l-pazjenti jinqalbu minn DMTs b’effett immunosoppressanti. Mhux magħruf jekk il-pazjenti li jaqilbu minn dawn it-terapiji għal dan il-prodott mediċinali jkollhomx riskju akbar ta’ PML, u għalhekk dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b’mod aktar frekwenti (jiġifieri bħall-pazjenti li jaqilbu minn immunosoppressanti għal dan il-prodott mediċinali, ara MRI screening għal PML).

Għandu jkun hemm attenzjoni f’pazjenti li qabel ingħataw immunosoppressanti ħalli jingħata żmien biżżejjed biex tirkupra l-funzjoni immunitarja. It-tobba għandhom jagħmlu valutazzjoni ta’ kull każ individwali sabiex jistabbilixxu jekk hemmx evidenza ta’ stat immunokompromess qabel jinbeda t-trattament (ara sezzjoni 4.3).

Meta l-pazjenti jaqilbu minn DMT ieħor għal dan il-prodott mediċinali, il-half-life u l-mod ta’ azzjoni tat-terapija l-oħra jridu jiġu kkunsidrati sabiex jiġi evitat effett immuni addittiv filwaqt li fl-istess ħin jiġi mminimizzat ir-riskju tal-attivazzjoni mill-ġdid tal-marda. Għadd tad-Demm Sħiħ (CBC, *Complete Blood Count*, li jinkludi l-limfoċiti) hu rakkomandat qabel ma jinbeda t-trattament, biex jiġi żgurat li l-effetti immuni tat-terapija preċedenti (jiġifieri ċitopenija) ikunu għaddew.

Il-pazjenti jistgħu jaqilbu direttament minn beta interferon jew glatiramer acetate għal natalizumab dejjem jekk m’hemm l-ebda sinjali ta’ anormalitajiet rilevanti relatati mat-trattament eż. newtropenija u limfopenija.

Meta taqleb minn dimethyl fumarate, il-perjodu ta’ tneħħija (*washout period*) għandu jkun biżżejjed biex l-għadd tal-limfoċiti jirkupra qabel ma jinbeda t-trattament.

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 għandu jkun biżżejjed biex l-għadd tal-limfoċiti jirkupra qabel ma jinbeda t-trattament.

Teriflunomide jiġi eliminat bil-mod mill-plażma. Mingħajr proċedura ta’ eliminazzjoni mgħaġġla, it-tneħħija ta’ teriflunomide mill-plażma tista’ tieħu 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 m’għandux ikun ta’ inqas minn 3.5 xhur. Hija meħtieġa kawtela dwar l-effetti immuni potenzjali li jseħħu fl-istess ħin meta l-pazjenti jinqalbu minn teriflunomide għal dan il-prodott mediċinali.

Alemtuzumab għandu effetti immunosoppressivi profondi fit-tul. Billi t-tul effettiv ta’ dawn l-effetti mhuwiex magħruf, li tibda t-trattament b’dan il-prodott mediċinali wara alemtuzumab mhuwiex rakkomandat, ħlief jekk il-benefiċċji jkunu jegħlbu b’mod ċar ir-riskji għall-pazjent individwali.

Immunoġeniċità

Żieda fis-severità tal-marda jew episodji relatati mal-injezzjoni jistgħu jindikaw l-iżvilupp ta’ antikorpi kontra natalizumab. F’dawn il-każijiet il-preżenza ta’ antikorpi għandha tiġi evalwata u jekk dawnn tibqgħu pożittivi f’test konfermatorju wara tal-inqas 6 ġimgħat, it-trattament għandu jitwaqqaf, peress li antikorpi persistenti huma assoċjati ma’ tnaqqis sostanzjali fl-effikaċja ta’ dan il-prodott mediċinali u jżidu l-okkorrenza ta’ reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.8).

Peress li pazjenti li jkunu rċevew espożizzjoni qasira inizjali għal dan il-prodott mediċinali u wara perjodu twil mingħajr trattament ikunu f’riskju ogħla li jiżviluppaw antikorpi kontra natalizumab u/jew sensittività eċċessiva meta jerġgħu jieħdu d-doża, il-preżenza tal‑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’natalizumab (ara sezzjoni 5.1).

Avvenimenti epatiċi

Reazzjonijiet avversi spontanji serji ta’ ħsara fil-fwied kienu rrappurtati matul il-fażi ta’ wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-ħsarat fil-fwied jistgħu jseħħu fi kwalunkwe ħin matul it-trattament, anki wara l-ewwel doża. F’xi każijiet, ir-reazzjoni seħħet mill-ġdid meta t-trattament 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 it-trattament. 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, dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf.

Tromboċitopenija

Tromboċitopenija, inkluża purpura tromboċitopenika immuni (ITP, *immune thrombocytopenic purpura*), kienet irrappurtata bl-użu ta’ natalizumab. Dewmien fid-dijanjosi u t-trattament ta’ tromboċitopenija jista’ jwassal għal konsegwenzi mediċi serji u ta’ periklu għall-ħajja. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjoni biex jirrappurtaw lit-tabib tagħhom immedjatament jekk jesperjenzaw kwalunkwe sinjal ta’ fsada mhux tas-soltu jew li ddum ma tieqaf, dbabar żgħar ħomor jew vjola fil-ġilda, jew tbenġil spontanju. Jekk tiġi identifikata tromboċitopenija, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta’ natalizumab.

Twaqqif tat-terapija

Jekk tittieħed deċiżjoni li jitwaqqaf it-trattament b’natalizumab, it-tabib għandu jkun konxju li natalizumab jibqa’ fid-demm, u għandu effetti farmakodinamiċi (eż. żieda fl-għadd ta’ limfoċiti) għal madwar 12‑il ġimgħa wara l-aħħar doża. Il-bidu ta’ terapiji 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 kinitx assoċjata ma’ riskji ta’ sigurtà fi provi kliniċi. M’hemmx *data* disponibbli f’pazjenti b’MS dwar l-espożizzjoni fl-istess ħin ma’ mediċini immunosoppressanti. L-użu ta’ dawn il-prodotti mediċinali ftit wara t-twaqqif ta’ natalizumab jista’ jwassal għal effett immunosoppressiv miżjud. Dan għandu jiġi kkunsidrat b’attenzjoni fuq bażi ta’ kull każ b’mod individwali, u jista’ jinħtieġ perjodu ta’ tneħħija ta’ natalizumab. Korsijiet qosra ta’ sterojdi użati għat-trattament ta’ episodji ta’ rkadar ma kinux assoċjati ma’ żieda fl‑infezzjonijiet fi provi kliniċi.

Kontenut ta’ sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull doża (300 mg natalizumab), jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Natalizumab huwa kontraindikat 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 antigen (tetanus toxoid) u kien osservat biss rispons umorali immuni kemxejn aktar bil-mod u mnaqqas għal neoantigen (keyhole limpet haemocyanin) f’pazjenti li kienu ttrattati b’dan il-prodott mediċinali għal 6 xhur meta mqabbel ma’ grupp ta’ kontroll mhux ittrattat. Tilqim ħaj ma kienx studjat.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Jekk mara toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu dan il-prodott mediċinali, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-trattament. Evalwazzjoni tal-benefiċċju/riskju tal-użu ta’ dan il-prodott mediċinali waqt it-tqala għandha tikkunsidra l-kundizzjoni klinika tal-pazjenta u r-ritorn possibbli tal-attività tal-marda wara t-twaqqif tal-prodott mediċinali.

Tqala

Studji fuq l-annimali wrew effet tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

*Data* minn provi kliniċi, reġistru prospettiv tat-tqala, każijiet ta’ wara t-tqegħid fis-suq u l-letteratura disponibbli, ma jissuġġerixxux effett ta’ esponiment għal dan il-prodott mediċinali 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 rrappurtat li kellhom difetti tat-twelid. Sittax mid-29 ġew ikklassifikati bħala difetti maġġuri. Ir-rata ta’ difetti tikkorrispondi għar-rati ta’ difetti rrappurtati f’reġistri oħrajn ta’ tqala li kienu jinvolvu pazjenti b’MS. M’hemm l-ebda evidenza ta’ xejra speċifika ta’ difetti tat-twelid b’dan il-prodott mediċinali.

M’hemm l-ebda studju adegwat u kkontrollat tajjeb ta’ terapija b’natalizumab f’nisa tqal.

Tromboċitopenija u anemija fi trabi mwielda lil nisa esposti għal natalizumab matul it-tqala ġew irrappurtati fl-ambjent ta’ wara t-tqegħid fis-suq. Hu rakkomandat monitoraġġ tal-għadd tal-plejtlits, tal-emoglobina, u tal-ematokrita fi trabi tat-twelid imwielda lil nisa esposti għal natalizumab matul it-tqala.

Din il-mediċina għandha tintuża waqt it-tqala jekk tkun meħtieġa b’mod ċar biss. Jekk mara toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu natalizumab, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta’ natalizumab.

Treddigħ

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

Fertilità

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

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Tysabri għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Jista’ jseħħ sturdament wara l-għoti ta’ natalizumab (ara sezzjoni 4.8).

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil ta’ sigurtà

Il-profil tas-sigurtà osservat għal natalizumab mogħti taħt il-ġilda kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta’ natalizumab mogħti ġol-vini, bl-eċċezzjoni ta’ uġigħ fis-sit tal-injezzjoni. Il-frekwenza globali ta’ uġigħ fis-sit tal-injezzjoni kienet komuni 4% (3/71) għall-individwi li kienu qed jirċievu natalizumab 300 mg kull 4 ġimgħat, permezz ta’ għoti taħt il-ġilda.

Fi provi kkontrollati bil-plaċebo f’1,617‑il pazjent b’MS ittrattati b’natalizumab (infużjoni ġol-vini), sa sentejn (plaċebo: 1,135), effetti avversi li wasslu għal twaqqif tat-terapija seħħew f’5.8% tal-pazjenti ttrattati b’natalizumab (plaċebo: 4.8%). Tul is-sentejn li damu l-istudji, 43.5% tal-pazjenti ttrattati b’natalizumab irrappurtaw reazzjonijiet avversi (plaċebo: 39.6%).

Fi provi kliniċi f’6786 pazjent ittrattati b’natalizumab (infużjoni ġol-vini u injezzjoni taħt il-ġilda), l-aktar reazzjonijiet avversi li seħħew b’mod frekwenti kienu wġigħ ta’ ras (32%), nażofarinġite (27%), għeja (23%), infezzjoni fl-apparat tal-awrina (16%), dardir (15%), artralġja (14%), u sturdament (11%) assoċjati mal-għoti ta’ natalizumab.

Lista tabulata ta’ reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ħarġu mill-istudji kliniċi, mill-istudji dwar is-sigurtà ta’ wara t-tqegħid fis-suq u minn rapporti spontanji huma ppreżentati fit-Tabella 1 hawn taħt. Fi ħdan il-klassifiki tas-sistemi u tal-organi, dawn huma elenkati taħt l-intestaturi li ġejjin: Komuni ħafna (≥1/10); Komuni (≥1/100 sa <1/10); Mhux komuni (≥1/1 000 sa <1/100); Rari (≥1/10 000 sa <1/1 000); Rari ħafna (<1/10 000), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F’kull sezzjoni ta’ frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi**

| Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA | Frekwenza tar-reazzjonijiet avversi | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Komuni Ħafna* | *Komuni* | *Mhux Komuni* | *Rari* | *Mhux magħruf* |
| *Infezzjonijiet u infestazzjonijiet* | Nażofarinġite  Infezzjoni fl-apparat tal-awrina | Infezzjoni bil-herpes | Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva | Herpes oftalmika | Meningoenċefalite erpetika  Newropatija taċ-ċelluli granuli kkawżata mill-virus JC  Retinopatija erpetika nekrotizzanti |
| *Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika* |  | Anemija | Tromboċitopenija  Purpura tromboċitopenika immuni (*ITP, immune thrombocytopenic purpura)*  Eosinofilja | Anemija emolitika  Ċelluli ħomor b’nukleu |  |
| *Disturbi fis-sistema immunitarja* |  | Sensittività eċċessiva | Reazzjoni anafilattika  Sindrome infjammatorju tar-rikostituzzjoni immunitarja |  |  |
| *Disturbi fis-sistema nervuża* | Sturdament Uġigħ ta’ ras |  |  |  |  |
| *Disturbi vaskulari* |  | Fwawar |  |  |  |
| *Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali* |  | Qtugħ ta’ nifs |  |  |  |
| *Disturbi gastro‑intestinali* | Dardir | Rimettar |  |  |  |
| *Disturbi fil-fwied u fil-marrara* |  |  |  | Iperbilirubinemija | Ħsara fil-fwied |
| *Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda* |  | Ħakk  Raxx  Urtikarja |  | Anġjoedima |  |
| *Disturbi muskoloskeletali u tat-tessuti konnettivi* | Artralġja |  |  |  |  |
| *Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata* | Għeja | Deni  Tkexkix ta’ bard  Reazzjoni fis-sit tal-infużjoni  Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni | Edima fil-wiċċ |  |  |
| *Investigazzjonijiet* |  | Żieda fl-enzimi tal-fwied  Preżenza ta’ antikorpi speċifiċi għall-mediċina |  |  |  |
| *Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura* | Reazzjoni relatata mal-infużjoni |  |  |  |  |

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

*Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva*

Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva normalment seħħew fi żmien siegħa wara t-tlestija tal-injezzjonijiet taħt il-ġilda. In-numru ta’ pazjenti analizzati fl-istudji DELIVER u REFINE kien baxx (ara sezzjoni 5.1).

Fi provi kliniċi kkontrollati ta’ sentejn f’pazjenti b’MS li kienu qed jirċievu natalizumab ġol-vini, reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva seħħew f’mhux aktar minn 4% tal-pazjenti. Reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi seħħew f’anqas minn 1% tal-pazjenti li rċevew dan il-prodott mediċinali. Reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva 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’ sensittività eċċessiva li seħħew flimkien ma’ wieħed jew aktar mis-sintomi assoċjati li ġejjin: pressjoni baxxa, pressjoni għolja, uġigħ fis-sider, skumdità fis-sider, qtugħ ta’ nifs, anġjoedima, flimkien ma’ sintomi aktar komuni bħal raxx u urtikarja.

*Immunoġeniċità*

F’10% tal-pazjenti ġew osservati antikorpi kontra natalizumab fi provi kliniċi kkontrollati li damu sentejn f’pazjenti b’MS li kienu qed jirċievu natalizumab ġol-vini. Antikorpi persistenti kontra natalizumab (test wieħed pożittiv li jerġa’ jagħti l-istess riżultat meta ttestjati mill-ġdid tal-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’ natalizumab u ma’ incidenza akbar ta’ reazzjonijiet ta’ sensittività eċċessiva. Reazzjonijiet addizzjonali relatati mal-infużjoni assoċjati ma’ antikorpi persistenti inkludew rogħda ta’ bard, dardir, rimettar u fwawar (ara sezzjoni 4.4). Fl-istudju DELIVER ta’ 32 ġimgħa f’pazjenti b’MS mingħajr l-ebda esponiment minn qabel għal natalizumab, antikorpi persistenti kontra natalizumab żviluppaw f’individwu wieħed (4%) minn 26 individwu li rċevew natalizumab taħt il-ġilda. Antikorpi ġew osservati f’okkażjoni waħda biss f’5 individwi oħra (19%). Fl-istudju REFINE ta’ 60 ġimgħa f’pazjenti b’MS, l-ebda individwu (136 individwu) li qaleb minn għoti ġol-vini għal għoti taħt il-ġilda ta’ natalizumab ma kellu ADA li setgħu jiġu osservati matul l-istudju (ara sezzjoni 5.1).

Jekk, wara madwar 6 xhur ta’ terapija, antikorpi persistenti huma suspettati, minħabba tnaqqis fl‑effikaċja jew minħabba d-dehra ta’ episodji relatati mal-infużjoni, dawn jistgħu jinstabu u jiġu kkonfermati b’test ieħor 6 ġimgħat wara l-ewwel test pożittiv. Minħabba li l-effikaċja tista’ tonqos jew l-inċidenza ta’ sensittività eċċessiva jew reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jistgħu jiżdiedu f’pazjent b’antikorpi persistenti, it-trattament għandu jitwaqqaf 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 ttrattati b’natalizumab (ġol-vini) kif ukoll f’dawk ittrattati bil-plaċebo. In‑natura tal-infezzjonijiet kienet ġeneralment simili fil-pazjenti ttrattati b’natalizumab u f’dawk ittrattati bil-plaċebo. Każ ta’ dijarea kkawżata minn cryptosporidium kienet irrappurtata waqt provi kliniċi ta’ MS. Fi provi kliniċi oħra, ġew irrappurtati każijiet ta’ infezzjonijiet opportunistiċi oħra li wħud minnhom kienu fatali. Il-maġġoranza tal-pazjenti ma waqqfux it-terapija b’natalizumab meta kellhom infezzjonijiet u l-irkuprar seħħ bi trattament xieraq.

Fi provi kliniċi (formulazzjoni ġol-vini), infezzjonijiet bil-herpes (virus ta’ Varicella-Zoster, virus ta’ Herpes-simplex) seħħew ftit aktar frekwenti f’pazjenti ttrattati b’natalizumab milli f’pazjenti ttrattati bil-plaċebo. F’esperjenza ta’ wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrappurtati każijiet serji, ta’ theddida għall-ħajja, u xi kultant fatali ta’ enċefalite u meninġite kkawżati minn herpes simplex jew varicella zoster f’pazjenti bi sklerożi multipla li kienu qed jirċievu natalizumab. It-tul tat-trattament b’natalizumab 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 dan il-prodott mediċinali. Xi każijiet seħħew f’pazjenti b’infezzjonijiet bil-herpes fis-sistema nervuża ċentrali (CNS, *central nervous system*) (eż. meninġite u enċefalite kkawżati mill-herpes). Każijiet serji ta’ ARN, li jaffettwaw għajn waħda jew iż-żewġ għajnejn, wasslu biex xi wħud mill-pazjenti jagħmew. It-trattament irrappurtat f’dawn il-każijiet kien jinkludi 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’ dan il-prodott mediċinali wara t-tqegħid fis-suq. Is-sintomi ta’ JCV GCN huma simili għal PML.

*Avvenimenti epatiċi*

Każijiet spontanji ta’ ħsarat serji fil-fwied, żieda fl-enzimi tal-fwied, u iperbilirubinemija kienu rrappurtati matul il-fażi ta’ wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

*Anemija u anemija emolitika*

Każijiet rari u serji ta’ anemija u anemija emolitika ġew irrappurtati f’pazjenti ttrattati b’natalizumab fi studji ta’ osservazzjoni wara t-tqegħid fis-suq.

*Tumuri malinni*

Ma kinitx osservata differenza fir-rati tal-inċidenza jew fin-natura tat-tumuri malinni bejn pazjenti ttrattati b’natalizumab u dawk ttrattati bil-plaċebo tul is-sentejn ta’ trattament. Iżda, tinħtieġ sorveljanza fuq perjodu ta’ trattament 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 trattament b’natalizumab kien assoċjat ma’ żieda fiċ-ċirkolazzjoni ta’ limfoċiti, monoċiti, eżinofili, bażofili u ċelluli ħomor tad-demm b’nukleu. Ma kienx hemm żieda fin-newtrofili. Żieda mil-linja bażi ta’ limfoċiti, monoċiti, eżinofili u bażofili varjat minn 35% sa 140% għal tipi ta’ ċelluli individwali iżda l-għadd medju taċ-ċelluli baqa’ fil‑firxa normali b’għoti permezz ta’ infużjoni ġol-vini. Waqt trattament b’dan il-prodott mediċinali, kien hemm tnaqqis żgħir fl-emoglobina (tnaqqis medju ta’ 0.6 g/dL), fl-ematokrita (tnaqqis medju ta’ 2%) u fl-għadd taċ-ċelluli ħomor fid-demm (tnaqqis medju ta’ 0.1 x 106/L). Kull tibdil fil-varjabbli ematoloġiċi rritorna għall-valuri ta’ qabel it-trattament, normalment f’madwar 16‑il ġimgħa mill-aħħar doża tal-prodott mediċinali u t-tibdiliet ma kinux assoċjati ma’ sintomi kliniċi. Waqt l-esperjenza ta’ wara t-tqegħid fis-suq, kien hemm ukoll rapporti ta’ eżinofilja (għadd ta’ eżinofili >1,500/mm3) mingħajr sintomi kliniċi. F’każijiet bħal dawn fejn terapija twaqqfet, il-livelli elevati ta’ eżinofili reġgħu lura għan-normal.

*Tromboċitopenija*

Fl-esperjenza ta’ wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrappurtati tromboċitopenija u purpura tromboċitopenika immuni (ITP, *immune thrombocytopenic purpura*) bi frekwenza mhux komuni.

Popolazzjoni pedjatrika

Avvenimenti avversi serji ġew evalwati f’621 pazjent pedjatriku b’MS li kienu inklużi f’metaanaliżi (ara wkoll sezzjoni 5.1). Fil-limitazzjonijiet ta’ din id-*data*, ma kien hemm l-ebda sinjal ġdid ta’ sigurtà identifikat f’din il-popolazzjoni ta’ pazjenti. Każ wieħed ta’ herpes meninġite ġie rrappurtat fil-metaanaliżi. L-ebda każ ta’ PML ma ġie identifikat fil-metaanaliżi, madankollu, PML ġiet irrappurtata f’pazjenti pedjatriċi ttrattati b’natalizumab fl-ambjent ta’ wara t-tqegħid fis-suq.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Doża eċċessiva**

Is-sigurtà ta’ dożi ogħla minn 300 mg ma ġietx evalwata b’mod adegwat. L-ammont massimu ta’ natalizumab li jista’ jingħata b’mod sigur ma ġiex determinat.

M’hemmx antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta’ natalizumab. It-trattament jikkonsisti fit-twaqqif tal-prodott mediċinali u terapija ta’ appoġġ kif meħtieġ.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L04AG03.

Effetti farmakodinamiċi

Natalizumab huwa inibitur selettiv tal-molekola ta’ adeżjoni u jeħel mas-sottounità α4 tal-integrins umani, li jinsabu fi kwantità għolja fil-wiċċ tal-lewkoċiti kollha, bl-eċċezzjoni tan-newtrofili. Speċifikatament, natalizumab jeħel mal-integrin α4β1, u b’hekk jimblokka l-interazzjoni mar-riċettur kumplimentari tiegħu, molekola‑1 ta’ adeżjoni ta’ ċellula vaskulari (VCAM‑1, *vascular cell adhesion molecule‑1*), u mal-ligandi osteopontin, u segment‑1 ta’ konnessjoni (CS‑1, *connecting segment‑1*), dominju ta’ splicing alternattiv ta’ fibronectin. Natalizumab jimblokka l-interazzjoni ta’ integrin α4β7 mal-molekola‑1 ta’ adeżjoni ta’ addressin ta’ ċellula mukosali (MadCAM‑1, *mucosal addressin cell adhesion molecule‑1*). It-tfixkil ta’ dawn l-interazzjonijiet molekolari jipprevjeni t‑transmigrazzjoni ta’ lewkoċiti mononukleari minn ġol-endotilju għal ġot-tessut parenkimali infjammat. Mekkaniżmu ieħor ta’ azzjoni ta’ natalizumab jista’ jkun li jissopprimi r-reazzjonijiet ta’ infjammazzjoni li jkunu għaddejjin fit-tessut marid billi jinibixxi l-interazzjoni tal-lewkoċiti li jesprimu α4 mal-ligandi tagħhom fil-matriċi extraċellulari u fuq iċ-ċelluli parenkimali. B’hekk, natalizumab jista’ jaħdem biex jissopprimi l-attività infjammatorja preżenti fil-post tal-marda, u jinibixxi aktar migrazzjoni ta’ ċelluli immuni ġot-tessuti infjammati.

F’MS, huwa maħsub li l-leżjonijiet iseħħu meta l-limfoċiti‑T attivati jaqsmu l-barriera ta’ bejn id‑demm u l-moħħ (BBB, *blood‑brain barrier*). Il-migrazzjoni tal-lewkoċiti mill-BBB tinvolvi interazzjoni bejn il-molekoli ta’ adeżjoni fuq iċ-ċelluli infjammatorji u ċ-ċelluli endotiljali tal-ħajt tal-kanal. L-interazzjoni bejn α4β1 u l-miri tiegħu hija parti importanti tal-infjammazzjoni patoloġika fil-moħħ u tfixkil ta’ dawn l-interazzjonijiet iwassal għal tnaqqis fl-infjammazzjoni. Taħt kundizzjonijiet normali, VCAM‑1 ma tinstabx fil-parenkima tal-moħħ. Iżda, fil-preżenza ta’ ċitokini li jippromwovu l‑infjammazzjoni, tiġi attivata aktar mis-soltu l-VCAM‑1 fuq iċ-ċelluli endotiljali u possibbilment fuq iċ-ċelluli glijali qrib il‑postijiet ta’ infjammazzjoni. Fl-ambjent ta’ infjammazzjoni tas-sistema nervuża ċentrali (CNS, *central nervous system*) f’MS, hija l-interazzjoni ta’ α4β1 ma’ VCAM‑1, CS‑1 u osteopontin li timmedja t-twaħħil sod u t‑transmigrazzjoni tal-lewkoċiti ġol-parenkima tal-moħħ u tista’ tipperpetwa l-kaskata infjammatorja fit-tessut tas-CNS. Imblokk tal-interazzjonijiet molekolari ta’ α4β1 minn mal-miri tiegħu jnaqqas l-attività infjammatorja preżenti fil-moħħ f’MS u jinibixxi aktar migrazzjoni ta’ ċelluli immuni għal ġot-tessut infjammat, u b’hekk inaqqas il-formazzjoni jew it-tkabbir ta’ leżjonijiet ta’ MS.

Il-EC50 tal-irbit ta’ natalizumab ma’ α4β1 integrin hija stmata li hija ta’ 2.04 mg/L abbażi ta’ mudell farmakokinetiku/farmakodinamiku tal-popolazzjoni. Ma kien hemm l-ebda differenza fl-irbit ta’ α4β1 integrin wara li natalizumab 300 mg kull 4 ġimgħat ingħata taħt il-ġilda jew ġol-vini. Il-PD medja (saturazzjoni ta’ alpha-4 fuq iċ-ċelluli limfoċiti mononukleari) kienet simili bejn l-għoti ġol-vini fil-korsijiet Q6W u Q4W, bid-differenza fil-% medju tas-saturazzjoni ta’ alpha-4 tvarja minn 9 sa 16%.

Effikaċja klinika

Abbażi tas-similaritajiet fil-farmakokinetika u fil-farmakodinamika bejn għoti ġol-vini u taħt il-ġilda, hija pprovduta *data* dwar l-effikaċja mill-infużjoni ġol-vini kif ukoll dik minn pazjenti li kienu qed jirċievu l-injezzjoni taħt il-ġilda.

*Studju kliniku AFFIRM*

L-effikaċja bħala monoterapija għal infużjoni ġol-vini kienet evalwata fi studju wieħed randomised, double‑blind, ikkontrollat bil‑plaċebo u li dam sentejn (studju AFFIRM) f’pazjenti b’RRMS li esperjenzaw minn tal-inqas episodju wieħed ta’ rkadar matul is-sena ta’ qabel ma daħlu u kellhom punteġġ Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) ta’ bejn 0 u 5. L-età medjana kienet ta’ 37 sena, b’tul medjan tal-marda ta’ 5 snin. Il-pazjenti kienu randomised fi proporzjon ta’ 2:1 biex jirċievu natalizumab 300 mg (n = 627) jew plaċebo (n = 315) kull 4 ġimgħat għal sa 30 infużjoni. Valutazzjonijiet newroloġiċi saru kull 12‑il ġimgħa u meta kien hemm suspett ta’ rkadar. Valutazzjonijiet b’MRI għal-leżjonijiet imsaħħa f’T1 u li tidher aħjar b’Gadolinium (Gd) u leżjonijiet iperintensi f’T2 saru kull sena.

Il-karatteristiċi u r-riżultati tal-istudju huma ppreżentati fit-Tabella 2.

| **Tabella 2. Studju AFFIRM: Karatteristiċi prinċipali u riżultati** | | |
| --- | --- | --- |
| Disinn | Monoterapija; prova randomised, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo, fi grupp parallel, li damet 120 ġimgħa | |
| Suġġetti | RRMS (kriterji ta’ McDonald) | |
| Trattament | Plaċebo / Natalizumab 300 mg i.v. kull 4 ġimgħat | |
| Punt finali tal-ewwel sena | Rata ta’ rkadar | |
| Punt finali tat-tieni sena | Progressjoni fl-EDSS | |
| Punti finali sekondarji | Varjabbli derivati mir-rata ta’ rkadar / varjabbli derivati mill-MRI | |
| Suġġetti | Plaċebo | Natalizumab |
| Randomised | 315 | 627 |
| Temmew l-ewwel sena | 296 | 609 |
| Temmew it-tieni sena | 285 | 589 |
|  |  |  |
| Età 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-dijanjosi, snin medjan (firxa) | 2.0 (0-23) | 2.0 (0-24) |
| Episodji ta’ rkadar fit-tnax-il xahar ta’ qabel, medjan (firxa) | 1.0 (0-5) | 1.0 (0-12) |
| Linja bażi-EDSS, medjan (firxa) | 2 (0-6.0) | 2 (0-6.0) |
|  |  |  |
| RIŻULTATI |  |  |
| Rata ta’ rkadar annwali |  |  |
| Wara l-ewwel sena (punt finali primarju) | 0.805 | 0.261 |
| Wara sentejn | 0.733 | 0.235 |
| Sena | Proporzjon tar-rata 0.33 CI95% 0.26; 0.41 | |
| Sentejn | Proporzjon tar-rata 0.32 CI95% 0.26; 0.40 | |
| Bla rkadar |  |  |
| Wara sena | 53% | 76% |
| Wara sentejn | 41% | 67% |
|  |  |  |
| Diżabilità |  |  |
| Proporzjon li avvanzaw1(12-il ġimgħa ta’ konferma; riżultat primarju) | 29% | 17% |
|  | Proporzjon ta’ periklu 0.58, CI95% 0.43; 0.73, p<0.001 | |
| Proporzjon li avvanzaw1(24 ġimgħa ta’ konferma) | 23% | 11% |
|  | Proporzjon ta’ periklu 0.46, CI95% 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 ġodda jew li kibru reċentement 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’ leżjonijiet li jidhru aħjar b’Gd | 1.2 | 0.1  (p<0.001) |
| 1 Progressjoni tad-diżabilità kienet definita bħala żieda ta’ mill-inqas punt fuq l-EDSS mil-linja bażi ta’ EDSS >=1.0 miżmum għal 12 jew 24 ġimgħa jew ta’ mill-inqas żieda ta’ punt u nofs fuq l-EDSS mil-linja bażi ta’ EDSS =0 miżmum għal 12 jew 24 ġimgħa. | | |

Fis-sottogrupp ta’ pazjenti indikati għat-trattament ta’ RRMS li qed tevolvi malajr (pazjenti b’2 episodji ta’ rkadar jew aktar u leżjoni waħda Gd+ jew aktar), ir-rata ta’ rikaduta annwalizzata kienet ta’ 0.282 fil-grupp ittrattat b’natalizumab (n = 148) u 1.455 fil-grupp ittrattat bil-plaċebo (n = 61) (p <0.001). Il-proporzjon ta’ periklu għall-progressjoni tad-diżabilità kien ta’ 0.36 (CI ta’ 95%: 0.17, 0.76) p = 0.008. Dawn ir‑riżultati nkisbu minn analiżi *post hoc* u għandhom jiġu interpretati b’kawtela. Mhux disponibbli tagħrif dwar is-severità ta’ rkadar qabel ma ġew inklużi l-pazjenti fl-istudju.

*Programm ta’ Osservazzjoni ta’ Tysabri (TOP, Tysabri Observational Program)*

Analiżi *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 = 5,770), uriet li pazjenti li jaqilbu minn beta interferon (n = 3,255) jew glatiramer acetate (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 għall-pazjenti li jaqilbu minn beta interferon jew glatiramer acetate għal Tysabri, għall-pazjenti li jaqilbu minn fingolimod (n = 147) għal dan il-prodott mediċinali, ġie osservat tnaqqis sinifikanti fir-rata ta’ rikaduta annwalizzata (ARR, *annualised relapse rate*), 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 t-tul iqsar tal-esponiment ta’ natalizumab għal dan is-sottogrupp ta’ pazjenti għandhom jiġi kkunsidrati meta wieħed jinterpreta din id-*data*.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Twettqet metaanaliżi wara t-tqegħid fis-suq bl-użu ta’ *data* minn 621 pazjent pedjatriku b’MS ittrattati b’natalizumab (età medjana ta’ 17‑il sena, il-medda kienet ta’ 7 sa 18‑il sena, 91% kellhom ≥14‑il sena). F’din l-analiżi, sottosett limitat ta’ pazjenti b’*data* disponibbli qabel it-trattament (158 mis-621 pazjent), wera tnaqqis fl-ARR minn 1.466 (CI ta’ 95% 1.337, 1.604) qabel it-trattament għal 0.110 (CI ta’ 95% 0.094, 0.128).

*Intervall estiż bejn id-dożaġġi*

F’analiżi speċifikata minn qabel, retrospettiva, dwar pazjenti mill-Istati Uniti ttrattati b’Tysabri mogħti ġol-vini u pożittivi għall-antikorpi kontra JCV (Programm ta’ Preskrizzjoni TOUCH), ir-riskju ta’ PML ġie mqabbel bejn pazjenti ttrattati bl-intervall bejn id-dożaġġi approvat u pazjenti ttrattati b’intervall estiż bejn id-dożaġġi kif identifikat fl-aħħar 18‑il xahar ta’ esponiment (EID, intervalli medji bejn id-dożaġġi ta’ madwar 6 ġimgħat). Il-maġġoranza (85%) tal-pazjenti li ngħataw dożi ta’ EID ingħataw id-dożaġġ approvat għal ≥1 sena qabel ma’ nqalbu fuq EID. L-analiżi uriet riskju aktar baxx ta’ PML f’pazjenti ttrattati b’EID (proporzjon ta’ periklu= 0.06, CI ta’ 95% tal-proporzjon ta’ periklu = 0.01 sa 0.22). L-effikaċja ta’ dan il-prodott mediċinali meta jingħata f’EID ma ġietx determinata, u għalhekk il-proporzjon ta’ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta’ EID mhux magħruf (ara sezzjoni 4.4).

L-effikaċja ġiet imfassla għal pazjenti li jaqilbu għal dożaġġi itwal wara ≥1 sena ta’ dożaġġ approvat b’dan il-prodott mediċinali b’għoti ġol-vini u li ma kellhomx rikaduta fis-sena qabel ma seħħ il-qlib. Mudellar u simulazzjoni kurrenti ta’ statistika farmakokinetika/farmakodinamika jindikaw li r-riskju ta’ attività tal-marda MS għal pazjenti li jaqilbu għal intervalli itwal bejn id-dożaġġi jista’ jkun ogħla għal pazjenti b’intervalli bejn id-dożaġġi ta’ ≥7 ġimgħat. Ma tlesta l-ebda studju kliniku prospettiv biex jivvalida dawn is-sejbiet.

M’hemm l-ebda *data* klinika dwar is-sigurtà jew l-effikaċja ta’ dan l-intervall estiż bejn id-dożaġġi b’għoti taħt il-ġilda.

*Studju kliniku REFINE* *(formulazzjoni taħt il-ġilda, popolazzjoni ttrattata minn qabel b’natalizumab [infużjoni ġol-vini] għal minimu ta’ 12‑il xahar)*

L-għoti taħt il-ġilda ġie evalwat fi studju randomised, blinded, bi grupp parallel, ta’ fażi 2 (REFINE) li jesplora s-sigurtà, it-tollerabilità, u l-effikaċja ta’ korsijiet multipli ta’ natalizumab (300 mg ġol-vini kull 4 ġimgħat, 300 mg taħt il-ġilda kull 4 ġimgħat, 300 mg ġol-vini kull 12‑il ġimgħa, 300 mg taħt il-ġilda kull 12‑il ġimgħa, 150 mg ġol-vini kull 12‑il ġimgħa u 150 mg taħt il-ġilda kull 12‑il ġimgħa) f’individwi adulti (n=290) bi sklerożi multipla li tirkadi u tbatti mwettaq fuq perjodu ta’ 60 ġimgħa. L-individwi kienu rċevew natalizumab għal mill-inqas 12‑il xahar u ma kellhomx rikaduta għal 12‑il xahar qabel ir-randomisation. L-għan primarju ta’ dan l-istudju kien li jiġu esplorati l-effetti ta’ korsijiet multipli ta’ natalizumab fuq l-attività tal-marda u s-sigurtà f’individwi b’RRMS. Il-punt finali primarju ta’ dan l-istudju kien in-numru kumulattiv ta’ leżjonijiet attivi uniċi kkombinati (CUA, *combined unique active*) osservati f’MRI (total ta’ leżjonijiet Gd+ ġodda f’MRI tal-moħħ u leżjonijiet iperintensi f’T2 ġodda jew li kibru reċentement mhux assoċjati ma’ Gd+ fuq skenns ippeżati b’T1). Is-CUA medja għall-grupp ta’ 300 mg taħt il-ġilda kull 4 ġimgħat kienet baxxa (0.02) u komparabbli ma’ dik tal-grupp ta’ 300 mg ġol-vini kull 4 ġimgħat (0.23). Is-CUA fil-gruppi ta’ trattament ta’ kull 12‑il ġimgħa kienet ogħla b’mod sinifikanti minn dik fil-gruppi ta’ trattament ta’ kull 4 ġimgħat u dan wassal għat-twaqqif bikri tal-gruppi ta’ kull 12‑il ġimgħa. Minħabba n-natura esploratorja ta’ dan l-istudju, ma sar l-ebda tqabbil formali tal-effikaċja.

*Studju kliniku DELIVER (formulazzjoni taħt il-ġilda, popolazzjoni li qatt ma kienet ħadet natalizumab qabel)*

L-effikaċja u s-sigurtà ta’ natalizumab għall-għoti taħt il-ġilda fil-popolazzjoni b’MS li qatt ma kienet ħadet natalizumab qabel ġew evalwati fi studju ta’ fażi 1, randomised, open-label u b’doża li tvarja (DELIVER). 12‑il individwu b’RRMS u 14‑il individwu b’MS progressiva sekondarja ġew irreġistrati fil-gruppi ta’ trattament taħt il-ġilda. L-għan primarju tal-istudju kien li jitqabblu l-farmakokinetika (PK, *pharmacokinetics*) u l-farmakodinamika (PD, *pharmacodynamics*) ta’ dożi singoli ta’ 300 mg natalizumab taħt il-ġilda jew ġol-muskoli ma’ dawk ta’ dożi ta’ 300 mg natalizumab bħala infużjoni ġol-vini f’pazjenti bi sklerożi multipla (MS, *multiple sclerosis*). L-għanijiet sekondarji kienu jinkludu investigazzjoni tas-sigurtà, tat-tollerabilità, u tal-immunoġeniċità ta’ dożi ripetuti ta’ natalizumab taħt il-ġilda u ġol-muskoli. Punt finali esploratorju ta’ dan l-istudju kien jinkludi n-numru ta’ leżjonijiet Gd+ ġodda f’MRI tal-moħħ mil-linja bażi sal-Ġimgħa 32. L-ebda individwu ttrattat b’natalizumab ma kellu xi leżjoni Gd+ wara l-linja bażi, irrispettivament mill-istadju tal-marda tiegħu (RRMS jew MS progressiva sekondarja), mir-rotta tal-għoti assenjata, jew mill-preżenza ta’ leżjonijiet Gd+ fil-linja bażi. Fil-popolazzjonijiet kollha b’RRMS u b’MS progressiva sekondarja, 2 pazjenti fil-grupp ta’ 300 mg natalizumab taħt il-ġilda kellhom rikaduti meta mqabbla ma’ 3 pazjenti fil-grupp ta’ 300 mg natalizumab bħala infużjoni ġol-vini. Daqsijiet żgħar tal-kampjun u varjabilità bejn il-pazjenti kollha u fil-pazjenti individwali ma ppermettewx tqabbil sinifikanti tad-*data* dwar l-effikaċja bejn il-gruppi.

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-farmakokinetika ta’ natalizumab wara għoti taħt il-ġilda ġiet evalwata f’2 studji. DELIVER kien studju ta’ fażi 1 randomised, open-label u b’doża li tvarja biex tiġi evalwata l-farmakokinetika ta’ natalizumab taħt il-ġilda u ġol-muskoli f’individwi b’MS (RRMS jew MS progressiva sekondarja) (n = 76), (ara sezzjoni 5.1 għal deskrizzjoni tal-istudju REFINE).

Twettqet analiżi farmakokinetika aġġornata tal-popolazzjoni li kienet tikkonsisti fi 11‑il studju (imwettqa b’natalizumab mogħti taħt il-ġilda u ġol-vini) u *data* b’kampjunar tal-PK serjali kif imkejla minn analiżi standard tal-industrija. Kienet tinkludi ’l fuq minn 1,286 individwu li kienu qed jirċievu dożi li kienu jvarjaw minn 1 sa 6 mg/kg u dożi fissi ta’ 150/300 mg.

Assorbiment

L-assorbiment mis-sit tal-injezzjoni għaċ-ċirkolazzjoni sistemika wara għoti SC kien ikkaratterizzat minn assorbiment tal-ewwel ordni b’mudell ta’ ttardjar stmat ta’ 3 sigħat. Ma ġie identifikat l-ebda kovarjant.

Il-bijodisponibilità ta’ natalizumab wara għoti taħt il-ġilda kienet ta’ 84% kif stmata bl-użu tal-analiżi farmakokinetika aġġornata tal-popolazzjoni. Wara għoti SC ta’ 300 mg natalizumab, l-ogħla valuri (Cmax) intlaħqu wara madwar ġimgħa (tmax: 5.8 ijiem, medda minn 2 sa 7.9 ijiem).

Is-Cmax medja għall-parteċipanti b’RRMS kienet ta’ 35.44 μg/mL (medda ta’ 22.0 sa 47.8 μg/mL) li hija 33% tal-ogħla valuri miksuba wara għoti IV.

Dożi multipli taħt il-ġilda ta’ 300 mg mogħtija kull 4 ġimgħat wasslu għal Ctrough komparabbli ma’ 300 mg mogħtija ġol-vini kull 4 ġimgħat. Iż-żmien imbassar sa stat fiss kien ta’ madwar 24 ġimgħa. Kemm b’għoti ta’ natalizumab ġol-vini kif ukoll taħt il-ġilda (kull 4 ġimgħat), il-valuri ta’ Ctrough wasslu għal irbit komparabbli ta’ α4β1 integrin.

Distribuzzjoni

Ir-rotta ta’ għoti ġol-vini kif ukoll dik taħt il-ġilda t-tnejn kellhom l-istess parametri PK tad-dispożizzjoni (CL, Vss u t½) u l-istess settijiet ta’ kovarjanti kif deskritt fl-analiżi farmakokinetika aġġornata tal-popolazzjoni.

Il-volum ta’ distribuzzjoni medjan fi stat fiss kien ta’ 5.58 L (5.27-5.92 L, intervall ta’ kunfidenza ta’ 95%).

Eliminazzjoni

L-istima medjana tal-popolazzjoni għat-tneħħija lineari kienet ta’ 6.21 mL/siegħa (5.60‑6.70 mL/siegħa, intervall tal-kunfidenza ta’ 95%), u l-half-life medjana stmata kienet ta’ 26.8 ijiem. Il-95 intervall perċentili tal-half-life terminali huwa minn 11.6 sa 46.2 jiem.

L-analiżi tal-popolazzjoni ta’ 1,286 pazjent esplorat l-effetti ta’ kovarjanti magħżula inkluż piż tal-ġisem, età, sess, il-preżenza ta’ antikorpi kontra natalizumab u l-formulazzjoni fuq il-farmakokinetika. Il-piż tal-ġisem, il-preżenza ta’ antikorpi għal natalizumab u l-formulazzjoni użati fl-istudji ta’ fażi 2 biss instabu li jinfluwenzaw id-dispożizzjoni ta’ natalizumab. It-tneħħija ta’ natalizumab żdiedet bil-piż tal-ġisem f’mod inqas minn proporzjonali, b’tali mod li tibdil ta’ +/-43% fil-piż tal-ġisem wassal għal tibdil ta’ -38% sa 36% biss fit-tneħħija. Il-preżenza ta’ antikorpi kontra natalizumab persistenti żiedet it-tneħħija ta’ natalizumab b’madwar 2.54 darba, b’mod konsistenti ma’ tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta’ natalizumab fis-serum osservati f’pazjenti pożittivi għal antikorpi persistenti.

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

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

Konsistenti mal-attività farmakoloġika ta’ natalizumab, l-attività mibdula tal-limfoċiti dehret bħala żieda fiċ-ċelluli bojod tad-demm kif ukoll żieda 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 żieda fit-tkabbir u l-metastasi taċ-ċelluli tat-tumur ta’ melanoma u lewkimja limfoblastika minħabba l-għoti ta’ natalizumab.

Ma kien osservat l-ebda effett klastoġeniku jew mutaġeniku ta’ natalizumab fl-assaġġi ta’ Ames jew ta’ aberrazzjoni kromożomali uman. Natalizumab ma wera l-ebda effett ta’ proliferazzjoni jew ċitotossiċità fuq assaġġi *in vitro* b’razzez ta’ ċelluli tat-tumur pożittivi għal α4‑integrin.

Tnaqqis fil-fertilità ta’ fniek tal-indi nisa kien osservat fi studju wieħed b’dożi aktar mid-doża umana; natalizumab ma affettwax il-fertilità fl-irġiel.

L-effett ta’ natalizumab fuq ir-riproduzzjoni kien evalwat f’5 studji, 3 fil-fniek tal-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 wieħed fi fniek tal-indi, kien innotat tnaqqis żgħir fis-sopravivenza tal-frieħ. Fi studju fix-xadini, in-numru ta’ aborti rduppjaw fil-gruppi ttrattati b’natalizumab 30 mg/kg meta mqabbla mal-gruppi ta’ kontroll pariġġ. Dan kien ir-riżultat ta’ inċidenza għolja ta’ aborti fil‑gruppi ttrattati fl-ewwel koorti li ma kinitx osservata fit-tieni koorti. 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 inkludew anemija ħafifa, għadd imnaqqas ta’ plejtlits, żieda fil-piż tal‑milsa u tnaqqis fil-piż tal-fwied u tat-timu. Dawn it-tibdiliet kienu assoċjati ma’ żieda fl-ematopojeżi ekstramedullari tal-milsa, atrofija tat-timu u tnaqqis fl-ematopojeżi tal-fwied. L-għadd tal-plejtlits naqas ukoll fil-frieħ li twieldu minn ommijiet ittrattati b’natalizumab sat-twelid, iżda ma kien hemm l‑ebda evidenza ta’ anemija f’dawn il-frieħ. It-tibdiliet kollha kienu osservati f’dożi ogħla mid-doża tal-bniedem u kienu osservati wara t-tneħħija ta’ natalizumab.

F’xadini *cynomolgus* ittrattati b’natalizumab sat-twelid, ġew osservati livelli baxxi ta’ natalizumab fil-ħalib tas-sider ta’ xi annimali.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Sodium phosphate, monobasic, monohydrate

Sodium phosphate, dibasic, heptahydrate

Sodium chloride

Polysorbate 80 (E 433)

Ilma għall-injezzjonijiet

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Fin-nuqqas ta’ studji ta’ kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m’għandux jitħallat ma’ prodotti mediċinali oħrajn.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Tliet snin

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi friġġ (2 °C ‑ 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm is-siringa fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.

Is-siringi mimlija għal-lest jistgħu jinżammu f’temperatura ambjentali (sa 30 °C) għal massimu ta’ perjodu kkombinat ta’ 24 siegħa, inkluż il-ħin sakemm jilħqu t-temperatura ambjentali għall-għoti. Is-siringi jistgħu jerġgħu jitpoġġew fil-friġġ u jintużaw qabel id-data ta’ meta jiskadu li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna. Id-data u l-ħin ta’ meta jitneħħa l-pakkett mill-friġġ iridu jiġu mmarkati fuq il-kartuna. Armi s-siringi jekk dawn jitħallew barra mill-friġġ għal iktar minn 24 siegħa. Tużax sorsi esterni ta’ sħana bħal ilma jaħraq biex issaħħan is-siringi mimlija għal-lest.

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

Kull PFS tikkonsisti f’siringa mimlija għal-lest magħmula mill-ħġieġ (Tip 1A) b’tapp tal-lasktu u għatu tal-labra riġidu termoplastiku, li fiha 1 mL ta’ soluzzjoni. Labra b’gejġ ta’ 27 hija mwaħħla għal-lest mas-siringa. Kull PFS għandha sistema ta’ lqugħ tal-labra li awtomatikament tgħatti l-labra esposta meta l-planġer jingħafas s’isfel nett.

Daqs tal-pakkett ta’ żewġ PFS f’kull kartuna.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

In-Netherlands

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/06/346/002

**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’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini [https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

**ANNESS II**

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

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

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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 GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

Biogen MA Inc.

5000 Davis Drive

Research Triangle Park

NC 27709-4627

L-Istati Uniti tal-Amerika

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotek Allé 1

DK-3400 Hillerød

Id-Danimarka

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott.

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

In-Netherlands

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).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament 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)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

Ibbażat fuq kif il-pazjenti ttrattati b’Tysabri qed jiġu ssorveljati attwalment fuq livell nazzjonali, l-MAH se jiddiskuti u jiftiehem mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali dwar miżuri biex itejjeb aktar din is-sorveljanza (eż. reġistri, studji ta’ sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq) kif jixraq. L-MAH għandu jimplimenta l-miżuri mifthiema għas-sorveljanza fiż-żmien miftiehem mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali.

Il-programm edukattiv huwa mmirat biex jeduka lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCPs, *healthcare professionals*) u lill-pazjenti/persuni li jieħdu ħsiebhom dwar il-potenzjal u l-fatturi ta’ riskju għall-iżvilupp ta’ PML, id-dijanjosi u t-trattament tagħha, u l-identifikazzjoni u l-immaniġġjar ta’ konsegwenzi mediċi possibbli.

L-MAH għandu jiżgura li f’kull Stat Membru fejn Tysabri jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti/persuni li jieħdu ħsiebhom kollha li huma mistennija li jippreskrivu/jużaw Tysabri jkollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-materjali edukattivi mniżżla hawn taħt. Qabel l-implimentazzjoni, l-MAH irid jaqbel mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti dwar il-kontenut u l-format tal-materjali edukattivi, inklużi l-mezzi ta’ komunikazzjoni, il-modalitajiet ta’ distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm.

* Materjali edukattivi għall-HCPs:
  + Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
  + Informazzjoni u Linji Gwida dwar l-Immaniġġjar għat-Tabib
  + Għal HCPs li jagħtu Tysabri SC Barra minn Ambjent Kliniku (OCS):
    - Lista ta’ Verifika ta’ Qabel l-Għoti
    - Suppliment ta’ Informazzjoni għall-HCP
* Pakkett ta’ informazzjoni għall-pazjent:
  + Fuljett ta’ tagħrif
  + Kartuna ta’ twissija tal-pazjent
  + Formoli tal-bidu tat-trattament u tal-kontinwazzjoni tat-trattament
  + Formola tal-waqfien tat-trattament
  + Għal pazjenti u għal dawk li jieħdu ħsiebhom li jagħtu Tysabri SC: Lista ta’ Verifika ta’ Qabel l-Għoti

Dawn il-materjali edukattivi għandu jkun fihom l-elementi prinċipali li ġejjin:

**Informazzjoni u Linji Gwida dwar l-Immaniġġjar għat-Tabib:**

* Sfond ta’ informazzjoni dwar iż-żieda fir-riskju ta’ infezzjonijiet mhux tipiċi/opportunistiċi, b’mod partikolari PML, li jistgħu jseħħu b’terapija b’Tysabri, inkluż diskussjoni dettaljata ta’ *data* (inkluż **epidemjoloġija, etjoloġija, u patoloġija**) dwar l-iżvilupp ta’ PML f’pazjenti ttrattati b’Tysabri.
* Informazzjoni relatata mal-**identifikazzjoni tal-fatturi ta’ riskju** għal PML assoċjata ma’ Tysabri, inklużi dettalji tal-algoritmu tal-istimi tar-riskju ta’ PML li jagħti sommarju tar-riskju ta’ PML skont il-fattur ta’ riskju (l-istatus ta’ antikorp kontra l-virus ta’ John Cunningham [JCV, *John Cunningham virus*], użu IS preċedenti, u t-tul tat-trattament [skont is-sena tat-trattament]), u stratifikazzjoni ta’ dan ir-riskju skont il-valur tal-indiċi meta jkun applikabbli.
* **Informazzjoni dwar l-estensjoni tal-intervall bejn id-dożaġġi għall-mitigazzjoni tar-riskju ta’ PML**, inkluż tfakkira tal-iskeda ta’ dożaġġ approvata. It-tnaqqis fir-riskju ta’ PML huwa bbażat fuq *data* minn għoti ġol-vini. M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli dwar is-sigurtà jew l-effikaċja ta’ dożaġġ kull 6 ġimgħat b’għoti taħt il-ġilda.
* Inklużjoni ta’ **gwida ta’ monitoraġġ** għal MRI u antikorpi kontra JCV abbażi tar-riskju ta’ PML, inklużi ħinijiet rakkomandati, protokolli, u interpretazzjoni tar-riżultati.
* Dettalji dwar id-**dijanjosi ta’ PML**, inklużi prinċipji, valutazzjoni klinika (inkluż MRI u ttestjar fil-laboratorju), u differenzazzjoni bejn PML u MS.
* Rakkomandazzjonijiet dwar l-**immaniġġjar** f’każ ta’ każijiet ta’ suspett ta’ PML, inklużi kunsiderazzjonijiet dwar l-effettività ta’ trattament bi PLEX u l-immaniġġjar ta’ IRIS assoċjat.
* Dettall dwar il-**pronjosi** dwar PML, inkluż informazzjoni dwar riżultati mtejba osservati f’każijiet asintomatiċi ta’ PML.
* Tfakkira li irrispettivament mill-preżenza jew in-nuqqas ta’ fatturi ta’ riskju ta’ PML, għandha tinżamm viġilanza klinika ogħla mis-soltu għal PML fil-pazjenti kollha ttrattati b’Tysabri u għal 6 xhur wara li **titwaqqaf it-terapija**.
* Dikjarazzjoni li d-*data* kollha disponibbli biex tikkaratterizza r-riskju ta’ PML ġejja mir-rotta ta’ għoti IV. B’konsiderazzjoni tal-profili PD simili, l-istess riskju ta’ PML u fatturi ta’ riskju rilevanti huma preżunti għal rotot ta’ għoti differenti.
* Tfakkira dwar il-ħtieġa li jiġi diskuss il-profil tal-benefiċċju u r-riskju ta’ trattament b’Tysabri mal-pazjent, u l-ħtieġa li jiġi pprovdut il-pakkett ta’ informazzjoni għall-pazjent.
* Tfakkira li t-tabib speċjalizzat kuranti għandu r-responsabbiltà li jiddetermina jekk il-pazjent huwiex adattat għall-għoti OCS ta’ Tysabri SC f’intervalli regolari, u biex jiżgura li jsir monitoraġġ xieraq għal PML (inklużi fatturi ta’ riskju u skrinjar bl-MRI).
* Dikjarazzjoni li l-għoti OCS ta’ Tysabri SC ma jissostitwixxix il-bżonn ta’ kuntatt regolari mat-tabib speċjalizzat kuranti tal-pazjent u ta’ monitoraġġ kliniku minnu.

**Lista ta’ Verifika ta’ Qabel l-Għoti:**

* Il-Lista ta’ Verifika ta’ Qabel l-Għoti hija mfassla biex tgħin lill-HCPs li jagħtu l-injezzjoni u l-pazjenti/dawk li jieħdu ħsiebhom li jagħtu l-injezzjoni biex jidentifikaw fatturi ta’ riskju u sinjali u sintomi bikrin ta’ PML.
* Il-Lista ta’ Verifika ta’ Qabel l-Għoti għandha tintuża kemm mill-HCPs li jagħtu Tysabri SC OCS kif ukoll mill-pazjenti u dawk li jieħdu ħsiebhom li jagħtu Tysabri SC, u teħtieġ li tiġi riveduta qabel kull għoti ta’ Tysabri SC.
* Gwida bbażata fuq ir-risponsi li l-pazjenti/il-persuni li jieħdu ħsiebhom ikunu taw għal-lista ta’ verifika biex jiġu eskalati mat-tabib speċjalizzat li qed jimmonitorja, li r-responsabbiltà biex jiddetermina l-passi li jmiss rigward l-idoneità u ż-żmien tal-għoti ta’ Tysabri tibqa’ tiegħu jekk jiġu ssuspettati sinjali, sintomi, jew fatturi ta’ riskju ġodda għal PML.
* Dikjarazzjoni li l-lista ta’ verifika mhijiex intenzjonata biex tissostitwixxi konsultazzjoni mat-tabib speċjalizzat kuranti tal-pazjent.

**Suppliment ta’ Informazzjoni għall-HCP:**

* Informazzjoni ġenerali dwar il-PML, sabiex l-HCP ikun jista’ jifhem aħjar u juża aħjar il-Lista ta’ Verifika ta’ Qabel l-Għoti.
* Informazzjoni rigward l-**identifikazzjoni ta’ fatturi ta’ riskju** għal PML assoċjati ma’ Tysabri, inklużi d-dettalji tal-algoritmu tal-istimi tar-riskju tal-PML li jiġbru fil-qosor il-fattur ta’ riskju b’riskju ta’ PML (status tal-antikorp kontra l-virus John Cunningham [JCV, *John Cunningham virus*], użu IS preċedenti, u t-tul ta’ żmien tat-trattament [skont is-sena tat-trattament], u l-istratifikazzjoni ta’ dan ir-riskju skont il-valur tal-indiċi fejn applikabbli.
* Tfakkira li irrispettivament mill-preżenza jew l-assenza tal-fatturi ta’ riskju għal PML, għandu jinżamm livell għoli ta’ viġilanza klinika għal PML fil-pazjenti kollha ttrattati b’Tysabri u għal 6 xhur wara t-**twaqqif tat-terapija**.
* Dettalji rigward l-evalwazzjoni klinika fil-PML, inklużi karatteristiċi kliniċi li jistgħu jgħinu jiddifferenzjaw l-leżjonijiet MS minn PML.
* Dikjarazzjoni li d-*data* kollha disponibbli biex jiġi kkaratterizzat r-riskju ta’ PML ġiet mir-rotta tal-għoti IV. Meta jiġu kkunsidrati profili ta’ PD simili, wieħed jassumi l-istess riskju ta’ PML u fatturi ta’ riskju rilevanti għal rotot differenti ta’ għoti.
* Tfakkira li l-pazjent irid jirċievi l-Kartuna ta’ Allarm tal-Pazjent u li l-kartuna ma tistax tintalab mill-affiljat lokali ta’ Biogen.
* Tfakkira li t-tabib speċjalizzat kuranti għandu r-responsabbiltà li jiddetermina jekk il-pazjent huwiex adattat għall-għoti OCS ta’ Tysabri SC f’intervalli regolari, u biex jiżgura li jsir monitoraġġ xieraq għal PML (inklużi fatturi ta’ riskju u skrinjar bl-MRI).
* Dikjarazzjoni li l-għoti OCS ta’ Tysabri SC ma jissostitwixxix il-bżonn ta’ kuntatt regolari mat-tabib speċjalizzat kuranti tal-pazjent u ta’ monitoraġġ kliniku minnu.

**Kartuna ta’ allarm tal-pazjent:**

* Tfakkira lill-pazjenti biex juru l-kartuna lil kull tabib u/jew persuna li tieħu ħsiebhom involuti fit-trattament tagħhom, u biex iżommu l-kartuna magħhom għal 6 xhur wara l-aħħar doża tat-trattament b’Tysabri.
* Tfakkira lill-pazjenti biex jaqraw sew il-fuljett ta’ tagħrif qabel ma jibdew Tysabri, u biex ma jibdewx Tysabri jekk ikun hemm problema serja bis-sistema immuni tagħhom.
* Tfakkira lill-pazjenti biex ma jiħdux mediċini oħra fit-tul għal MS waqt li jkunu qed jirċievu Tysabri.
* Deskrizzjoni ta’ PML, is-sintomi potenzjali u l-immaniġġjar ta’ PML.
* Tfakkira dwar fejn jirrappurtaw effetti sekondarji.
* Dettalji tal-pazjent, tat-tabib li jittratta u data ta’ meta nbeda Tysabri.
* Tfakkira lill-pazjenti li jagħtu l-injezzjoni lilhom infushom u lil dawk li jieħdu ħsiebhom li jagħtu Tysabri SC biex iduru l-Lista ta’ Verifika ta’ Qabel l-Għoti qabel kull għoti ta’ Tysabri SC. Jekk jiġi nnutat xi sintomu ta’ PML, Tysabri SC ma jistax jingħata, u min jippreskrivi jeħtieġ li jiġi infurmat immedjatament.

**Formoli tal-bidu tat-trattament u tal-kontinwazzjoni tat-trattament:**

* Informazzjoni dwar PML u IRIS, inkluż ir-riskju ta’ żvilupp ta’ PML waqt it-trattament b’Tysabri stratifikat skont trattament minn qabel b’immunosoppressanti u infezzjoni bil-JCV.
* Konferma li t-tabib iddiskuta r-riskji ta’ PML u r-riskju ta’ IRIS jekk it-trattament jitwaqqaf wara suspett ta’ PML, u konferma li l-pazjent fehem ir-riskji ta’ PML u li rċieva kopja tal-formola tal-bidu tat-trattament u kartuna ta’ allarm tal-pazjent.
* Dettalji tal-pazjent u isem min ippreskriva.
* Il-formola tal-kontinwazzjoni tat-trattament għandu jkun fiha l-elementi tal-formola tal-bidu tat-trattament u, barra dan, dikjarazzjoni li r-riskji ta’ PML jiżdiedu mat-tul tat-trattament u li trattament ta’ aktar minn 24 xahar għandu riskju addizzjonali.

**Formola tal-waqfien tat-trattament**

* Informazzjoni għall-pazjent li PML ġiet irrappurtata sa 6 xhur wara li twaqqaf Tysabri, u biex għalhekk iżomm il-kartuna ta’ allarm tal-pazjent miegħu wara l-waqfien tat-trattament.
* Tfakkira tas-sintomi ta’ PML, u meta tista’ tkun iġġustifikata immaġini bl-MRI.
* Rappurtar tal-effetti sekondarji.

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA**

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-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 f’kull 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 (E 433) u ilma għall-injezzjoni.

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

|  |
| --- |
| **4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT** |

konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett 1 x 15 mL

|  |
| --- |
| **5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA** |

**Użu għal ġol-vini.**

**Iddilwixxi qabel l-infużjoni.**

Wara d-dilwazzjoni, tħawwadx.

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

|  |
| --- |
| **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL** |

|  |
| --- |
| **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA** |

|  |
| --- |
| **8. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS

|  |
| --- |
| **9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN** |

**Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friża. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.**

|  |
| --- |
| **10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN** |

|  |
| --- |
| **11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

In-Netherlands

|  |
| --- |
| **12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

EU/1/06/346/001

|  |
| --- |
| **13. NUMRU TAL-LOTT** |

LOT

|  |
| --- |
| **14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA** |

|  |
| --- |
| **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 l­identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**  **TIKKETTA TAL-KUNJETT** |

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA** |

TYSABRI 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

natalizumab

IV

|  |
| --- |
| **2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA** |

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

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. OĦRAJN**

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**  **KARTUNA** |

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI** |

TYSABRI 150 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest

natalizumab

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

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 150 mg natalizumab f’1 mL ta’ soluzzjoni.

|  |
| --- |
| **3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI** |

sodium phosphate, monobasic, monohydrate; sodium phosphate, dibasic, heptahydrate; sodium chloride; polysorbate 80 (E 433) u ilma għall-injezzjonijiet.

|  |
| --- |
| **4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT** |

Soluzzjoni għall-injezzjoni

2 siringi mimlija għal-lest

|  |
| --- |
| **5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA** |

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

Użu għal taħt il-ġilda.

Għal użu ta’ darba biss.

|  |
| --- |
| **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL** |

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

|  |
| --- |
| **7. TWISSIJA SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA** |

Uża żewġ siringi ta’ 150 mg.

Doża sħiħa = 300 mg.

A close up of a device

Description automatically generated

|  |
| --- |
| **8. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS

|  |
| --- |
| **9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN** |

**Aħżen fi friġġ**. Tagħmlux fil-friża.

Aħżen is-siringa mimlija għal-lest fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl

Is-siringi jistgħu jitħallew f’temperatura ambjentali (sa 30 °C) għal sa 24 siegħa b’kollox.

Niżżel il-ħin totali barra mill-friġġ.

|  |
| --- |
| **10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN** |

|  |
| --- |
| **11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

In-Netherlands

|  |
| --- |
| **12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

EU/1/06/346/002

|  |
| --- |
| **13. NUMRU TAL-LOTT** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA** |

|  |
| --- |
| **15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU** |

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Tysabri 150 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l­identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**  **TREJ TAS-SIRINGA** |

|  |
| --- |
| **1. OĦRAJN** |

Uża żewġ siringi ta’ 150 mg

Doża sħiħa = 300 mg

*Test li ghandu jkun jinsab fuq il-porzjon li jitqaxxar:*

2 x Tysabri 150 mg SC

LOT

JIS

|  |
| --- |
| **TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**  **TIKKETTA TAS-SIRINGA MIMLIJA GĦAL-LEST** |

|  |
| --- |
| **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA** |

Tysabri 150 mg injezzjoni

natalizumab

SC

|  |
| --- |
| **2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA** |

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS

|  |
| --- |
| **4. NUMRU TAL-LOTT** |

Lot

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

1 mL

**6. OĦRAJN**

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Tysabri 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni**

natalizumab

**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. Din fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li inti teħtieġ li tkun taf qabel u waqt it-trattament 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 tal-pazjent miegħek waqt it-trattament u għal sitt xhur wara l-aħħar doża ta’ din il-mediċina, peress li effetti sekondarji jistgħu jseħħu anke wara li twaqqaf it-trattament.
* 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 tirċievi Tysabri
3. Kif jingħata Tysabri
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Tysabri
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Tysabri u gћalxiex jintuża**

Tysabri jintuża biex jittratta l-isklerożi multipla (MS, *multiple sclerosis*). Dan fih is-sustanza attiva natalizumab. Din tissejjaħ antikorp monoklonali.

MS tikkawża infjammazzjoni fil-moħħ li tagħmel ħsara liċ-ċelluli tan-nervaturi. Din l-infjammazzjoni sseħħ meta ċelluli bojod tad-demm jidħlu fil-moħħ u fin-nerv prinċipali ta’ ġos-sinsla tad-dahar. Din il-mediċina twaqqaf iċ-ċelluli bojod tad-demm milli jidħlu fil-moħħ. Din tnaqqas il-ħsara lin-nervaturi kkawżata minn MS.

**Sintomi ta’ sklerożi multipla**

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

**Dawn jistgħu jinkludu:** problemi biex timxi, tnemnim fil-wiċċ, idejn jew saqajn; problemi bil-vista; għejja; tħossok titlef il-bilanċ jew sturdut; problemi tal-bużżieqa tal-awrina u tal-musrana; diffikultà biex taħseb u tikkonċentra; depressjoni; uġigħ akut jew kroniku; problemi sesswali; egħbusija u spażmi fil-muskoli.

Meta s-sintomi jiżdiedu, din tissejjaħ *rikaduta* (magħrufa wkoll bħala taħrix tal-marda jew attakk). Meta sseħħ rikaduta, tista’ tinnota s-sintomi f’daqqa waħda, f’temp ta’ ftit siegħat, jew progressjoni bil-mod fuq medda ta’ bosta ġranet. Wara s-sintomi tiegħek ġeneralment jitjiebu bil-mod (dan jissejjaħ remissjoni).

**Kif jista’ jgħin Tysabri**

Fi provi, din il-mediċina naqqset b’madwar in-nofs l-akkumulazzjoni ta’ diżabilità kkawżata minn MS, u naqqset in-numru ta’ attakki ta’ MS b’madwar żewġ-terżi. Waqt li tkun qed tingħata trattament b’din il-mediċina tista’ ma tinnota l-ebda titjib, iżda din tista’ tkun għadha qed taħdem biex tipprevjeni l-MS tiegħek milli tmur għall-agħar.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tirċievi Tysabri**

Qabel ma tibda t-trattament b’din il-mediċina, huwa mportanti li int u t-tabib tiegħek tkunu ddiskutejtu l‑benefiċċji li int tista’ tistenna li tieħu minn dan it-trattament u r-riskji li huma assoċjati miegħu.

**M’għandekx tingħata Tysabri**

* Jekk inti **allerġiku** għal natalizumab jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
* Jekk ġejt **iddijanjostikat b’PML** (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, lewkoenċefalopatija multifokali progressiva). PML hija infezzjoni mhux komuni tal-moħħ.
* Jekk is-**sistema immuni** tiegħek għandha problema serja. Dan jista’ jkun minħabba mard (bħall-HIV), jew minħabba mediċina li qed tieħu, jew li ħadt fil-passat (ara hawn taħt).
* Jekk qed tieħu **mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek,** li jinkludu ċerti mediċini oħra li jintużaw biex jittrattaw MS. Dawn il-mediċini ma jistgħux jintużaw ma’ Tysabri.
* Jekk **għandek kanċer** (sakemm mhux tip ta’ kanċer tal-ġilda msejjaħ *karċinoma taċ-ċelluli bażali*).

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

**Jeħtieġ li tiddiskuti mat-tabib tiegħek** jekk Tysabri huwiex l-aktar trattament xieraq għalik. Agħmel dan qabel ma tibda tieħu Tysabri, u meta tkun ilek tirċievi Tysabri għal aktar minn sentejn.

**Possibbiltà ta’ infezzjoni fil-moħħ (PML)**

Xi persuni li kienu qed jirċievu din il-mediċina (inqas minn 1 minn kull 100) kellhom infezzjoni mhux komuni tal-moħħ imsejħa PML (*lewkoenċefalopatija multifokali progressiva*). PML tista’ twassal għal diżabilità severa jew mewt.

* Qabel ma jibdew it-trattament, **il-pazjenti kollha se jkollhom testijiet tad-demm** skedati mit-tabib għall-infezzjoni bil-virus JC. Il-virus JC huwa virus komuni li normalment ma jmarrdekx. Madankollu, PML hija marbuta ma’ żieda tal-virus JC fil-moħħ. Ir-raġuni għal din iż-żieda f’xi pazjenti ttrattati b’Tysabri mhix ċara. Qabel u waqt it-trattament, it-tabib tiegħek se jittestja d-demm tiegħek biex jiċċekkja jekk għandekx antikorpi għall-virus JC, li huma sinjal li ġejt infettat bil-virus JC.
* It-tabib tiegħek se jiskeda **skenn b’Immaġini bir-Riżonanza Manjetika (MRI, *Magnetic Resonance Imaging*)**, li se tiġi repetuta waqt it-trattament biex tiġi eskluża PML.
* **Is-sintomi ta’ PML** jistgħu jkunu simili għal rikaduta ta’ MS (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Tista’ toħroġlok PML ukoll sa 6 xhur wara li twaqqaf it-trattament b’Tysabri.

**Għid lit-tabib tiegħek malajr kemm jista’ jkun** jekk tinnota li l-MS tiegħek sejra għall-agħar, jekk tinnota xi sintomi ġodda waqt li tkun fuq it-trattament b’Tysabri jew għal sa 6 xhur wara.

* **Għid lis-sieħeb/sieħba tiegħek jew lin-nies li qed jieħdu ħsiebek** dwar għal xiex għandhom joqogħdu attenti (ara wkoll sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Xi sintomi jista’ jkun diffiċli li tinnotahom waħdek, bħal bidliet fil-burdata jew fl-imġiba, konfużjoni, diffikultajiet fil-kliem u l-komunikazzjoni. Jekk ikollok xi wieħed minn dawn, **għandu mnejn tkun teħtieġ aktar testijiet**. Ibqa’ oqgħod attent għas-sintomi fis-6 xhur wara li twaqqaf Tysabri.
* Żomm il-kartuna ta’ allarm tal-pazjent li ngħatatlek mit-tabib tiegħek. Din tinkludi din l-informazzjoni. Uriha lis-sieħeb/a tiegħek jew lill-persuni li qed jieħdu ħsiebek.

**Tliet affarijiet jistgħu jżidu r-riskju tiegħek ta’ PML** b’Tysabri. Jekk għandek tnejn jew aktar minn dawn il-fatturi ta’ riskju, ir-riskju jiżdied aktar:

* **Jekk għandek antikorpi għall-virus JC** fid-demm tiegħek. Dawn huma sinjal li l-virus qiegħed f’ġismek. Se tiġi ttestjat qabel u waqt it-trattament b’Tysabri.
* **Jekk ilek żmien twil tirċievi trattament** b’Tysabri, speċjalment jekk ilek aktar minn sentejn.
* **Jekk ħadt mediċina msejħa *immunosoppressant***, li tnaqqas l-attività tas-sistema immuni tiegħek.

**Kundizzjoni oħra,** imsejħa JCV GCN (*JC virus granule cell neuronopathy*), hija wkoll ikkawżata mill-virus JC u seħħet f’xi pazjenti li kienu qed jirċievu Tysabri. Is-sintomi ta’ JCV GCN huma simili għal PML.

**Għal dawk il-persuni b’riskju aktar baxx ta’ PML,** it-tabib tiegħek jista’ jirrepeti t-test b’mod regolari sabiex jiċċekkja li:

* Għadek mingħajr antikorpi għall-virus JC fid-demm tiegħek.
* Jekk tkun ġejt ittrattat għal aktar minn sentejn, għad għandek livell aktar baxx ta’ antikorpi kontra l-virus JC fid-demm tiegħek.

**Jekk xi ħadd toħroġlu PML**

PML tista’ tiġi ttrattata, u t-trattament b’Tysabri se jitwaqqaf. Madankollu, xi persuni jkollhom reazzjoni meta Tysabri jitneħħa mill-ġisem. Din ir-reazzjoni (magħrufa bħala IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome* jew sindrome infjammatorju tar-rikostituzzjoni immuni) tista’ twassal li l-kundizzjoni tiegħek taggrava, inkluż aggravar tal-funzjoni tal-moħħ.

**Oqgħod attent għal infezzjonijiet oħra**

Xi infezzjonijiet minbarra PML jistgħu jkunu serji wkoll u jistgħu jkunu kkawżati minn viruses, batterji, u kawżi oħra.

**Kellem lil tabib jew infermier immedjatament** jekk taħseb li għandek infezzjoni (ara wkoll sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).

**Bidliet fil-plejtlits fid-demm**

Natalizumab jista’ jnaqqas il-plejtlits fid-demm li huma responsabbli għat-tgħaqqid tad-demm. Dan jista’ jwassal għal kondizzjoni msejħa tromboċitopenija (ara sezzjoni 4) fejn id-demm tiegħek ma jgħaqqadx malajr biżżejjed biex iwaqqaf il-ħruġ ta’ demm. Dan jista’ jwassal għal tbenġil kif ukoll għal problemi aktar serji bħal ħruġ eċċessiv ta’ demm. Għandek tkellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok tbenġil li ma tistax tispjega kif ġie, dbabar żgħar ħomor jew vjola fuq il-ġilda (imsejħa *petechiae*), ħruġ ta’ demm minn qtugħ fil-ġilda li ma jiqafx jew li jnixxi, ħruġ ta’ demm fit-tul mill-ħanek jew mill-imnieħer, demm fl-awrina jew fl-ippurgar, u ħruġ ta’ demm fl-abjad t’għajnejk.

**Tfal u adolexxenti**

Tagħtix din il-mediċina lil tfal jew adolexxenti taħt l-età ta’ 18‑il sena.

**Mediċini oħra u Tysabri**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra.

* **M’għandekx** tingħata din il-mediċina jekk bħalissa qed tiġi ttrattat b’mediċini li jaffettwaw is-**sistema immuni** tiegħek, inkluż ċerti mediċini oħra għat-trattament tal-MS tiegħek.
* Jista’ jagħti l-każ li ma tkunx tista’ tuża din il-mediċina jekk **fil‑passat** ħadt xi mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek.

**Tqala u treddigħ**

* **M’għandekx tuża din il-mediċina jekk inti tqila,** sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek. Kun ċerta li tgħid lit-tabib tiegħek minnufih jekk toħroġ tqila, jew taħseb li inti tqila jew jekk qed tippjana li toħroġ tqila.
* **Treddax waqt li qed tuża Tysabri.** It-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk għandekx tagħżel li tieqaf tredda’ jew li tieqaf tuża l-mediċina.

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. Ir-riskju għat-tarbija u l-benefiċċju għall-omm se jiġu kkunsidrati mit-tabib tiegħek.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Sturdament huwa effett sekondarju komuni ħafna. Jekk inti affettwat, issuqx u tħaddimx magni.

**Tysabri fih sodium**

Kull kunjett ta’ din il-mediċina 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 jingħata Tysabri**

Tysabri infużjoni IV se jingħatalek minn tabib b’esperjenza fit-trattament ta’ MS. It-tabib tiegħek jista’ jaqilbek direttament minn mediċina oħra kontra l-MS għal Tysabri jekk ma jkunx hemm problemi kkawżati mit-trattament preċedenti tiegħek.

* It-tabib tiegħek se jordna **testijiet tad-demm** għal antikorpi għall-virus JC u problemi oħra possibbli.
* It-tabib tiegħek se jiskeda **skenn b’MRI**, li se tiġi repetuta waqt it-trattament.
* **Biex taqleb minn xi mediċini kontra MS**, it-tabib tiegħek jista’ jagħtik il-parir li tistenna għal ċertu żmien biex jiġi żgurat li l-biċċa l-kbira tal-mediċina preċedenti tkun ħarġet minn ġismek.
* Għall-adulti, id-doża rakkomandata hija ta’ 300 mg, mogħtija darba kull 4 ġimgħat.
* Tysabri għandu jiġi dilwit qabel ma jingħatalek. Jingħata bħala drip ġo vina (permezz ta’ infużjoni ġol-vini), ħafna drabi f’idejk. Dan jieħu madwar siegħa.

* Informazzjoni għat-tobba jew professjonisti tal-kura tas-saħħa dwar kif tipprepara u tagħti din il-mediċina hija pprovduta fl-aħħar ta’ dan il-fuljett.

**Jekk tieqaf tuża Tysabri**

Dożaġġ regolari b’Tysabri huwa importanti, b’mod speċjali fl-ewwel ftit xhur tat-trattament. Huwa importanti li tkompli bil-mediċina tiegħek sakemm int u t-tabib tiegħek tiddeċiedu li qed tgħinek. Pazjenti li rċevew waħda jew żewġ dożi ta’ Tysabri, u wara kellhom waqfien tat-trattament għal tliet xhur jew aktar, kienu aktar probabli li jkollhom reazzjoni allerġika meta jerġa’ jinbeda t-trattament.

**Iċċekkjar għal reazzjonijiet allerġiċi**

Ftit pazjenti kellhom reazzjoni allerġika għal din il-mediċina. It-tabib tiegħek jista’ jiċċekkja għal reazzjonijiet allerġiċi waqt l-infużjoni u għal siegħa wara. Ara wkoll is-sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*.

**Jekk tinsa tieħu d-doża tiegħek ta’ Tysabri**

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

**Tysabri se jaħdem dejjem?**

F’xi pazjenti li kienu qed jirċievu Tysabri, id-difiżi naturali tal-ġisem jistgħu jwaqqfu l-mediċina milli taħdem kif suppost maż-żmien, peress li l-ġisem jiżviluppa antikorpi għall-mediċina. It-tabib tiegħek jista’ jiddeċiedi jekk din il-mediċina hix taħdem kif suppost għalik minn testijiet tad-demm u se jwaqqaf it-trattament, jekk meħtieġ.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar Tysabri, staqsi lit-tabib tiegħek. Dejjem għandek tuża din il-mediċina eżatt kif deskritt f’dan il-fuljett jew skont il-parir tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

**Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament** jekk tinnota kwalunkwe minn dawn li ġejjin.

**Sinjali ta’ infezzjoni fil-moħħ**

* Bidliet fil-personalità u l-imġiba, bħal konfużjoni, delirju jew telf ta’ koxjenza
* Aċċessjonijiet (puplesiji)
* Uġigħ ta’ ras
* Dardir / rimettar
* Ebusija fl-għonq
* Sensittività estrema għad-dawl qawwi
* Deni
* Raxx (fi kwalunkwe post fuq il-ġisem)

Dawn is-sintomi jistgħu jiġu kkawżati minn infezzjoni tal-moħħ (*enċefalite jew PML*) jew is-saff li jiksih (*meninġite*).

**Sinjali ta’ infezzjonijiet serji oħra**

* Deni mingħajr spjegazzjoni
* Dijarea severa
* Qtugħ ta’ nifs
* Sturdament li jdum
* Uġigħ ta’ ras
* Telf ta’ piż
* Nuqqas ta’ ħeġġa
* Indeboliment fil-vista
* Uġigħ jew ħmura fl-għajn(ejn)

**Sinjali ta’ reazzjoni allerġika**

* Raxx bil-ħakk (*ħorriqija*)
* Nefħa fil-wiċċ, xufftejn jew ilsien
* Diffikultà biex tieħu n-nifs
* Uġigħ jew skomdu fis-sider
* Żieda jew tnaqqis fil-pressjoni tad-demm tiegħek (it-tabib jew l-infermier tiegħek se jinnotaw dan jekk qed jissorveljaw il-pressjoni tad-demm tiegħek)

Dawn huma probabbli l-aktar waqt jew ftit wara l-infużjoni.

**Sinjali ta’ problema possibbli fil-fwied**

* Sfura tal-ġilda jew ta’ l-abjad t’għajnejk
* Kulur skur mhux tas-soltu ta’ l-awrina
* Testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali

**Kellem lil tabib jew infermier immedjatament** jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji mniżżla hawn fuq, jew jekk taħseb li għandek infezzjoni. **Uri l-kartuna ta’ allarm tal-pazjent** u dan il-fuljett ta’ tagħrif lil kull tabib jew infermier li jittrattak, mhux lin-newrologu tiegħek biss.

**Effetti sekondarji oħra**

**Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

* Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina
* Uġigħ fil-griżmejn u mnieħer iqattar jew imblukkat
* Uġigħ ta’ ras
* Sturdament
* Tħossok ma tiflaħx (*dardir*)
* Uġigħ fil-ġogi
* Għeja
* Sturdament, tħossok ma tiflaħx (*dardir*), ħakk u tkexkix ta’ bard waqt jew ftit wara l-infużjoni

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

* Anemija (tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli ħomor fid-demm li jista’ jagħmel il-ġilda tiegħek pallida u jista’ jġiegħel li jħossok bi qtugħ ta’ nifs jew b’nuqqas ta’ enerġija)
* Allerġija (*sensittività eċċessiva*)
* Tertir
* Raxx bil-ħakk (*ħorriqija*)
* Tħossok imdardar (*rimettar*)
* Deni
* Diffikultà biex tieħu n-nifs (*qtugħ ta’ nifs*)
* Ħmura tal-wiċċ jew tal-ġisem (*fwawar*)
* Infezzjonijiet bil-herpes
* Skumdità madwar il-post fejn ħadt l-infużjoni. Jista’ jkollok tbenġil, ħmura, uġigħ, ħakk jew nefħa

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

* Allerġija severa (*reazzjoni anafilattika*)
* Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*)
* Disturb infjammatorju wara t-twaqqif tal-prodott mediċinali
* Nefħa fil-wiċċ
* Żieda fin-numru ta’ ċelluli bojod tad-demm (eosinofilja)
* Tnaqqis ta’ plejtlits fid-demm
* Titbenġel b’mod faċli (purpura)

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000)

* Infezzjoni bil-herpes fl-għajn
* Anemija severa (tnaqqis fl-għadd ta’ ċelluli ħomor tad-demm tiegħek li jista’ jagħmel il-ġilda tiegħek pallida u jista’ jġiegħlek tħossok bi qtugħ ta’ nifs jew b’nuqqas ta’ enerġija)
* Nefħa severa taħt il-ġilda
* Livelli għolja ta’ bilirubina fid-demm (*iperbilirubinemija*) li tista’ tikkawża sintomi bħal sfurija tal-għajnejn jew tal-ġilda, deni u għeja

**Mhux magħruf** (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

* Infezzjonijiet mhux tas-soltu (l-hekk imsejħa “*infezzjonijiet opportunistiċi*”)
* Ħsara fil-fwied tiegħek

**Kellem lit-tabib tiegħek malajr kemm jista’ jkun** jekk taħseb li għandek infezjoni.

Issib dan it-tagħrif ukoll fil-kartuna ta’ allarm tal-pazjent li ngħatatlek 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 mniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Tysabri**

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

Tużax din il-mediċina 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:**

Aħżen fi friġġ.

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 tinħażen f’temperatura ta’ 2 °C sa 8 °C u infuża sa 24 siegħa mid-dilwazzjoni.

Tużax din il-mediċina 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’ konċentrat fih 300 mg natalizumab (20 mg f’kull mL). Meta tiġi dilwita, is-soluzzjoni għall-infużjoni jkun fiha madwar 2.6 mg f’kull 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 (E 433)

Ilma għall-injezzjonijiet

**Kif jidher Tysabri u l-kontenut tal-pakkett**

Tysabri huwa likwidu ċara, bla kulur, għal kemmxejn ikanġi. Kull kartuna fiha kunjett wieħed tal‑ħġieġ.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

In-Netherlands

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Biogen Belgium N.V./S.A.  Tél/Tel: +32 2 219 12 18 | **Lietuva**  Biogen Lithuania UAB  Tel: +370 5 259 6176 |
| **България**  ТП ЕВОФАРМА  Teл.: +359 2 962 12 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Biogen Belgium N.V./S.A.  Tél/Tel: +352 2 219 12 18 |
| **Česká republika**  Biogen (Czech Republic) s.r.o.  Tel: +420 255 706 200 | **Magyarország**  Biogen Hungary Kft.  Tel.: +36 (1) 899 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 | **Nederland**  Biogen Netherlands B.V.  Tel: +31 20 542 2000 |
| **Eesti**  Biogen Estonia OÜ  Tel: +372 618 9551 | **Norge**  Biogen Norway AS  Tlf: +47 23 40 01 00 |
| **Ελλάδα**  Genesis Pharma SA  Τηλ: +30 210 8771500 | **Österreich**  Biogen Austria GmbH  Tel: +43 1 484 46 13 |
| **España**  Biogen Spain SL  Tel: +34 91 310 7110 | **Polska**  Biogen Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 351 51 00 |
| **France**  Biogen France SAS  Tél: +33 (0)1 41 37 95 95 | **Portugal**  Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica Unipessoal, Lda  Tel: +351 21 318 8450 |
| **Hrvatska**  Biogen Pharma d.o.o.  Tel: +358 (0) 1 775 73 22 | **România**  Johnson & Johnson Romania S.R.L.  Tel: +40 21 207 18 00 |
| **Ireland**  Biogen Idec (Ireland) Ltd.  Tel: +353 (0)1 463 7799 | **Slovenija**  Biogen Pharma d.o.o.  Tel: +386 1 511 02 90 |
| **Ísland**  Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Biogen Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 323 340 08 |
| **Italia**  Biogen Italia s.r.l.  Tel: +39 02 584 9901 | **Suomi/Finland**  Biogen Finland Oy  Puh/Tel: +358 207 401 200 |
| **Κύπρος**  Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  Τηλ: +357 22 76 57 15 | **Sverige**  Biogen Sweden AB  Tel: +46 8 594 113 60 |
| **Latvija**  Biogen Latvia SIA  Tel: +371 68 688 158 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’.**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall‑Mediċini [https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

1. Spezzjona il-kunjett ta’ Tysabri għall-frak qabel id-dilwazzjoni u l-għotja. Jekk jiġu osservati l-frak u/jew il-likwidu fil-kunjett mhux bla kulur, ċar għal kemmxejn ikanġi, l-kunjett m’għandux jintuża.

2. Uża teknika asettika meta tipprepara l-mediċina. Neħħi l-għatu flip-off mill-kunjett. Daħħal 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.

3. 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 biex tħallat kollox. Tħawwadx.

4. Tysabri m’għandux jitħallat ma’ prodotti mediċinali jew dilwenti oħra.

5 Spezzjona il-prodott mediċinali dilwit għall-frak jew tibdil fil-kulur qabel l-għotja. Tużax jekk tkun bidlet il-kulur jew jekk tara xi frak.

6. Il-prodott mediċinali dilwit għandu jintuża mill-aktar fis possibbli u sa 24 siegħa mid-dilwizzjoni. Jekk il-prodott mediċinali dilwit huwa maħżun f’2 sa 8 °C (tiffriżax), ħalli is-soluzzjoni tilħaq it-temperatura tal-kamra qabel l-infużjoni.

7. Is-soluzzjoni dilwita għandha tiġi infuża ġol-vini fuq perijodu ta’ siegħa b’rata ta’ madwar 2 mL fil-minuta.

8. Wara li tintemm l-infużjoni, 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. Sabiex titjieb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem (Tysabri) u n-numru tal-lott tal-prodott mogħti għandhom ikunu rreġistrati b’mod ċar.

11. 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.

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Tysabri 150 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest**

natalizumab

**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’ twissija tal-pazjent u, f’każ ta’ għoti mill-pazjent stess jew għoti minn min jieħu ħsieb il-pazjent, Lista ta’ Verifika ta’ Qabel l-Għoti. Dawn fihom informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li inti teħtieġ li tkun taf qabel u waqt it-trattament 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 tal-pazjent miegħek waqt it-trattament u għal sitt xhur wara l-aħħar doża ta’ din il-mediċina, peress li effetti sekondarji jistgħu jseħħu anke wara li twaqqaf it-trattament. Jekk tagħti t-trattament int jew min jieħu ħsiebek, duru l-Lista ta’ Verifika ta’ Qabel l-Għoti qabel kull doża.
* Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
* Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta’ mard bħal 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 tirċievi Tysabri
3. Kif jingħata Tysabri
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Tysabri
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Tysabri u gћalxiex jintuża**

Tysabri jintuża biex jittratta l-isklerożi multipla (MS, *multiple sclerosis*). Dan fih is-sustanza attiva natalizumab. Din tissejjaħ *antikorp monoklonali*.

MS tikkawża infjammazzjoni fil-moħħ li tagħmel ħsara liċ-ċelluli tan-nervaturi. Din l-infjammazzjoni sseħħ meta ċelluli bojod tad-demm jidħlu fil-moħħ u fin-nerv prinċipali ta’ ġos-sinsla tad-dahar. Din il-mediċina twaqqaf iċ-ċelluli bojod tad-demm milli jidħlu fil-moħħ. Din tnaqqas il-ħsara lin-nervaturi kkawżata minn MS.

**Sintomi ta’ sklerożi multipla**

Is-sintomi ta’ MS ivarjaw minn pazjent għal pazjent, u int tista’ tesperjenza wħud jew l-ebda minnhom.

Dawn jistgħu jinkludu: problemi biex timxi; tnemnim fil-wiċċ, fl-idejn jew fis-saqajn; problemi bil-vista; għeja; tħossok titlef il-bilanċ jew sturdut; problemi tal-bużżieqa tal-awrina u tal-musrana; diffikultà biex taħseb u tikkonċentra; depressjoni; uġigħ akut jew kroniku; problemi sesswali; ebusija u spażmi fil-muskoli.

Meta s-sintomi jiżdiedu, din tissejjaħ *rikaduta* (magħrufa wkoll bħala taħrix tal-marda jew attakk). Meta sseħħ rikaduta, tista’ tinnota s-sintomi f’daqqa waħda, f’temp ta’ ftit sigħat, jew progressjoni bil-mod fuq medda ta’ bosta ġranet. Wara, is-sintomi tiegħek ġeneralment jitjiebu bil-mod (dan jissejjaħ *remissjoni*).

**Kif jista’ jgħin Tysabri**

Fi provi, din il-mediċina naqqset b’madwar in-nofs l-akkumulazzjoni ta’ diżabilità kkawżata minn MS, u naqqset in-numru ta’ attakki ta’ MS b’madwar żewġ terzi. Waqt li tkun qed tingħata trattament b’din il-mediċina tista’ ma tinnota l-ebda titjib, iżda din tista’ tkun għadha qed taħdem biex tipprevjeni l-MS tiegħek milli tmur għall-agħar.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tirċievi Tysabri**

Qabel ma tibda t-trattament b’din il-mediċina, huwa importanti li int u t-tabib tiegħek tkunu ddiskutejtu l‑benefiċċji li int tista’ tistenna li tieħu minn dan it-trattament u r-riskji li huma assoċjati miegħu.

**M’għandekx tingħata Tysabri**

* Jekk inti **allerġiku** għal natalizumab jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
* Jekk ġejt **iddijanjostikat b’PML** (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, lewkoenċefalopatija multifokali progressiva). PML hija infezzjoni mhux komuni tal-moħħ.
* Jekk is-**sistema immuni** tiegħek għandha problema serja. Dan jista’ jkun minħabba mard (bħall-HIV), jew minħabba mediċina li qed tieħu, jew li ħadt fil-passat (ara hawn taħt).
* Jekk qed tieħu **mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek,** li jinkludu ċerti mediċini oħra li jintużaw biex jittrattaw MS. Dawn il-mediċini ma jistgħux jintużaw ma’ Tysabri.
* Jekk **għandek kanċer** (sakemm mhux tip ta’ kanċer tal-ġilda msejjaħ *karċinoma taċ-ċelluli bażali*).

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

**Jeħtieġ li tiddiskuti mat-tabib tiegħek** jekk Tysabri huwiex l-aktar trattament xieraq għalik. Agħmel dan qabel ma tibda tieħu din il-mediċina, u meta tkun ilek tirċievi Tysabri għal aktar minn sentejn.

**Żamma ta’ rekord**

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità ta’ din il-mediċina, it-tabib jew l-ispiżjar tiegħek għandu jirreġistra l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott li ngħatajt fil-fajl tal-pazjent tiegħek. Tista’ wkoll tieħu nota ta’ dawn id-dettalji f’każ li tintalab din l-informazzjoni fil-futur.

**Possibbiltà ta’ infezzjoni fil-moħħ (PML)**

Xi persuni li kienu qed jirċievu din il-mediċina (inqas minn 1 minn kull 100) kellhom infezzjoni mhux komuni tal-moħħ imsejħa PML (*lewkoenċefalopatija multifokali progressiva*). PML tista’ twassal għal diżabilità severa jew mewt.

* Qabel ma jibdew it-trattament, **il-pazjenti kollha se jkollhom testijiet tad-demm** skedati mit-tabib għall-infezzjoni bil-virus JC. Il-virus JC huwa virus komuni li normalment ma jmarrdekx. Madankollu, PML hija marbuta ma’ żieda tal-virus JC fil-moħħ. Ir-raġuni għal din iż-żieda f’xi pazjenti ttrattati b’Tysabri mhix ċara. Qabel u waqt it-trattament, it-tabib tiegħek se jittestja d-demm tiegħek biex jiċċekkja jekk għandekx antikorpi għall-virus JC, li huma sinjal li ġejt infettat bil-virus JC.
* It-tabib tiegħek se jiskeda **skenn b’Immaġini bir-Riżonanza Manjetika (MRI, *Magnetic Resonance Imaging*)**, li se tiġi repetuta waqt it-trattament biex tiġi eskluża PML.
* **Is-sintomi ta’ PML** jistgħu jkunu simili għal rikaduta ta’ MS (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Tista’ toħroġlok PML ukoll sa 6 xhur wara li twaqqaf it-trattament b’Tysabri.

**Għid lit-tabib tiegħek malajr kemm jista’ jkun** jekk tinnota li l-MS tiegħek sejra għall-agħar jew jekk tinnota xi sintomi ġodda, waqt li tkun fuq it-trattament b’Tysabri jew għal sa 6 xhur wara.

* **Għid lis-sieħeb/sieħba tiegħek jew lill-persuni li qed jieħdu ħsiebek** dwar għal xiex għandhom joqogħdu attenti (ara wkoll sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Xi sintomi jista’ jkun diffiċli li tinnotahom waħdek, bħal bidliet fil-burdata jew fl-imġiba, konfużjoni, diffikultajiet fil-kliem u l-komunikazzjoni. Jekk ikollok xi wieħed minn dawn, **għandu mnejn tkun teħtieġ aktar testijiet**. Ibqa’ oqgħod attent għas-sintomi fis-6 xhur wara li twaqqaf Tysabri.
* Żomm il-kartuna ta’ twissija tal-pazjent li ngħatatlek mit-tabib tiegħek. Din tinkludi din l-informazzjoni. Uriha lis-sieħeb/sieħba tiegħek jew lill-persuni li qed jieħdu ħsiebek.
* Jekk tagħti t-trattament int jew min jieħu ħsiebek, duru l-Lista ta’ Verifika ta’ Qabel l-Għoti **qabel kull doża**.

**Tliet affarijiet jistgħu jżidu r-riskju tiegħek ta’ PML** b’Tysabri. Jekk għandek tnejn jew aktar minn dawn il-fatturi ta’ riskju, ir-riskju jiżdied aktar:

* **Jekk għandek antikorpi għall-virus JC** fid-demm tiegħek. Dawn huma sinjal li l-virus qiegħed f’ġismek. Se tiġi ttestjat qabel u waqt it-trattament b’Tysabri.
* **Jekk ilek żmien twil tirċievi trattament** b’Tysabri, speċjalment jekk ilek aktar minn sentejn.
* **Jekk ħadt mediċina msejħa *immunosoppressant***, li tnaqqas l-attività tas-sistema immuni tiegħek.

**Kundizzjoni oħra,** imsejħa JCV GCN (*JC virus granule cell neuronopathy*), hija wkoll ikkawżata mill-virus JC u seħħet f’xi pazjenti li kienu qed jirċievu din il-mediċina. Is-sintomi ta’ JCV GCN huma simili għal PML.

**Għal dawk il-persuni b’riskju aktar baxx ta’ PML,** it-tabib tiegħek jista’ jirrepeti t-test b’mod regolari sabiex jiċċekkja li:

* Għadek mingħajr antikorpi għall-virus JC fid-demm tiegħek.
* Jekk tkun ġejt ittrattat għal aktar minn sentejn, għad għandek livell aktar baxx ta’ antikorpi kontra l-virus JC fid-demm tiegħek.

**Jekk xi ħadd toħroġlu PML**

PML tista’ tiġi ttrattata, u t-trattament b’Tysabri se jitwaqqaf. Madankollu, xi persuni **jkollhom reazzjoni** meta Tysabri jitneħħa mill-ġisem. Din ir-reazzjoni (magħrufa bħala **IRIS**, *immune reconstitution inflammatory syndrome* jew *sindrome infjammatorju tar-rikostituzzjoni immuni*) tista’ twassal li l-kundizzjoni tiegħek taggrava, inkluż aggravar tal-funzjoni tal-moħħ.

**Oqgħod attent għal infezzjonijiet oħra**

Xi infezzjonijiet minbarra PML jistgħu jkunu serji wkoll u jistgħu jkunu kkawżati minn viruses, batterji, u kawżi oħra.

**Kellem lil tabib jew infermier immedjatament** jekk taħseb li għandek infezzjoni (ara wkoll sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).

**Bidliet fil-plejtlits fid-demm**

Natalizumab jista’ jnaqqas il-plejtlits fid-demm li huma responsabbli għat-tgħaqqid tad-demm. Dan jista’ jwassal għal kondizzjoni msejħa tromboċitopenija (ara sezzjoni 4) fejn id-demm tiegħek ma jgħaqqadx malajr biżżejjed biex iwaqqaf il-ħruġ ta’ demm. Dan jista’ jwassal għal tbenġil kif ukoll għal problemi aktar serji bħal ħruġ eċċessiv ta’ demm. Għandek tkellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok tbenġil li ma tistax tispjega kif ġie, dbabar żgħar ħomor jew vjola fuq il-ġilda (imsejħa *petechiae*), ħruġ ta’ demm minn qtugħ fil-ġilda li ma jiqafx jew li jnixxi, ħruġ ta’ demm fit-tul mill-ħanek jew mill-imnieħer, demm fl-awrina jew fl-ippurgar, u ħruġ ta’ demm fl-abjad t’għajnejk.

**Tfal u adolexxenti**

Tagħtix din il-mediċina lil tfal jew adolexxenti taħt l-età ta’ 18‑il sena.

**Mediċini oħra u Tysabri**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra.

* **M’għandekx tingħata din il-mediċina** jekk bħalissa qed tiġi ttrattat b’mediċini li jaffettwaw is-**sistema immuni** tiegħek, inkluż ċerti mediċini oħra għat-trattament tal-MS tiegħek.
* Jista’ jagħti l-każ li ma tkunx tista’ tuża din il-mediċina jekk **fil‑passat** ħadt xi mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek.

**Tqala u treddigħ**

* **M’għandekx tuża din il-mediċina jekk inti tqila,** sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek. Kun ċerta li tgħid lit-tabib tiegħek minnufih jekk toħroġ tqila, jew taħseb li inti tqila jew jekk qed tippjana li toħroġ tqila.
* **Treddax waqt li qed tuża Tysabri.** It-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk għandekx tieqaf tredda’, jew tieqaf tuża l-mediċina.

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. Ir-riskju għat-tarbija u l-benefiċċju għall-omm se jiġu kkunsidrati mit-tabib tiegħek.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Sturdament huwa effett sekondarju komuni ħafna. Jekk inti affettwat, issuqx u tħaddimx magni.

**Tysabri fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull doża ta’ 300 mg, jiġifieri essenzjalment ‘ħielsa mis-sodium’.

**3. Kif jingħata Tysabri**

L-injezzjonijiet ta’ Tysabri se jingħatawlek b’riċetta minn tabib b’esperjenza fit-trattament ta’ MS. It-tabib tiegħek jista’ jaqilbek direttament minn mediċina oħra għal Tysabri jekk ma jkunx hemm sinjali ta’ problemi kkawżati mit-trattament preċedenti tiegħek.

* It-tabib tiegħek se jordna **testijiet tad-demm** għal antikorpi għall-virus JC u problemi oħra possibbli.
* It-tabib tiegħek se jiskeda **skenn b’MRI**, li se tiġi repetuta waqt it-trattament.
* **Biex taqleb minn xi mediċini kontra MS**, it-tabib tiegħek jista’ jagħtik il-parir li tistenna għal ċertu żmien biex jiġi żgurat li l-biċċa l-kbira tal-mediċina preċedenti tkun ħarġet minn ġismek.
* Jekk il-kundizzjoni tiegħek tkun tippermetti, it-tabib tiegħek jista’ jiddiskuti miegħek l-għażla li tirċievi injezzjonijiet barra mill-klinika (eż. id-dar). Dawn l-injezzjonijiet jistgħu jingħataw minn professjonist tal-kura tas-saħħa, minnek innifsek jew minn min jieħu ħsiebek, sakemm tissodisfa ċerti kriterji. **Xorta jkollok bżonn tattendi l-klinika jew l-isptar għal appuntamenti inklużi għal dawk it-testijiet tad-demm regolari u skenns tal-MRI**.
* Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li tista’ tagħti l-injezzjoni lilek innifsek (jew li jagħtihielek min jieħu ħsiebek), professjonist tal-kura tas-saħħa jissorveljak għall-għoti tal-ewwel żewġ dożi (2 injezzjonijiet kull waħda).
* Il-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek jagħti lilek jew lil min jieħu ħsiebek struzzjonijiet dettaljati u jurik kif tipprepara u tinjetta l-mediċina qabel ma tuża s-siringi għall-ewwel darba.
* Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li int jew min jieħu ħsiebek jista’ jagħti doża, kun ċert li taqra l-kartuna ta’ twissija tal-pazjent biex iddur il-lista ta’ sintomi ta’ PML u ddur il-Lista ta’ Verifika ta’ Qabel l-Għoti **qabel kull doża**. Jekk jidhru xi sintomi jew imorru għall-agħar, tagħtix id-doża u kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.
* Għall-adulti, id-doża rakkomandata hija ta’ 300 mg, mogħtija darba kull 4 ġimgħat.
* Kull doża tingħata bħala **żewġ injezzjonijiet** taħt il-ġilda, f’koxxtejk, f’żaqqek (mill-inqas 6 ċentimetri ’l bogħod miż-żokra) jew fil-parti ta’ wara tad-driegħ tiegħek (is-sittal-aħħar biss fil-każ ta’ injezzjoni minn professjonist tal-kura tas-saħħa jew minn min jieħu ħsieb il-pazjent). Din tieħu sa 30 minuta.
* Informazzjoni dwar kif tipprepara u tinjetta l-mediċina hija pprovduta fl-aħħar ta’ dan il-fuljett.

**Jekk tieqaf tuża Tysabri**

Dożaġġ regolari b’din il-mediċina huwa importanti, b’mod speċjali fl-ewwel ftit xhur tat-trattament. Huwa importanti li tkompli bil-mediċina tiegħek sakemm int u t-tabib tiegħek tiddeċiedu li qed tgħinek. **Tiqafx tuża l-mediċina tiegħek mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek**. Pazjenti li rċevew doża waħda jew tnejn ta’ Tysabri, u wara kellhom waqfien tat-trattament għal 3 xhur jew aktar, kienu aktar probabli li jkollhom reazzjoni allerġika meta jerġa’ jinbeda t-trattament.

**Iċċekkjar għal reazzjonijiet allerġiċi**

Ftit pazjenti kellhom reazzjoni allerġika għal din il-mediċina. It-tabib tiegħek jista’ jiċċekkja għal reazzjonijiet allerġiċi waqt l-injezzjonijiet u għal siegħa wara. F’każ li tagħti l-injezzjoni lilek innifsek jew li jagħtihielek min jieħu ħsiebek, jekk ikollok reazzjoni allerġika, waqqaf l-injezzjoni u fittex attenzjoni medika immedjatament. Ara wkoll is-sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*.

**Jekk tinsa tieħu d-doża tiegk ta’ Tysabri**

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

Jeħtieġ li jingħataw żewġ siringi biex tingħata d-doża sħiħa. Huwa importanti li jingħataw **iż-żewġ siringi** u li jingħatawlek fl-iskeda tad-dożaġġ preskritta. Jekk int jew min jieħu ħsiebek jagħti l-injezzjonijiet u taqbeż doża jew tinjetta siringa waħda biss, ikkuntattja lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli għal parir.

**Tysabri se jaħdem dejjem?**

F’xi pazjenti li kienu qed jirċievu Tysabri, id-difiżi naturali tal-ġisem jistgħu jwaqqfu l-mediċina milli taħdem kif suppost maż-żmien, peress li l-ġisem jiżviluppa antikorpi għall-mediċina. It-tabib tiegħek jista’ jiddeċiedi jekk din il-mediċina hix taħdem kif suppost għalik minn testijiet tad-demm u se jwaqqaf it-trattament, jekk meħtieġ.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar Tysabri, staqsi lit-tabib tiegħek. Dejjem għandek tuża din il-mediċina eżatt kif deskritt f’dan il-fuljett jew skont il-parir tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Taħt il-ġilda (*subcutaneous*) hija mogħtija fil-qosor bħala SC fuq it-tikketta tas-siringa.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

**Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament** jekk tinnota kwalunkwe wieħed minn dawn li ġejjin.

**Sinjali ta’ infezzjoni fil-moħħ**

* Bidliet fil-personalità u l-imġiba, bħal konfużjoni, delirju jew tintilef minn sensik
* Aċċessjonijiet (puplesiji)
* Uġigħ ta’ ras
* Dardir/rimettar
* Ebusija fl-għonq iebes
* Sensittività estrema għad-dawl qawwi
* Deni
* Raxx (fi kwalunkwe post fuq il-ġisem)

Dawn is-sintomi jistgħu jiġu kkawżati minn infezzjoni tal-moħħ (*enċefalite jew PML*) jew is-saff li jiksih (*meninġite*).

**Sinjali ta’ infezzjonijiet serji oħra**

* Deni mingħajr spjegazzjoni
* Dijarea severa
* Qtugħ ta’ nifs
* Sturdament li jdum
* Uġigħ ta’ ras
* Telf ta’ piż
* Nuqqas ta’ ħeġġa
* Indeboliment fil-vista
* Uġigħ jew ħmura fl-għajn(ejn)

**Sinjali ta’ reazzjoni allerġika**

* Raxx bil-ħakk (*ħorriqija*)
* Nefħa fil-wiċċ, fix-xufftejn jew fl-ilsien
* Diffikultà biex tieħu n-nifs
* Uġigħ jew skumdità fis-sider
* Żieda jew tnaqqis fil-pressjoni tad-demm tiegħek (it-tabib jew l-infermier tiegħek se jinnotaw dan jekk qed jissorveljaw il-pressjoni tad-demm tiegħek)

Dawn huma probabbli l-aktar waqt jew ftit wara l-injezzjoni.

**Sinjali ta’ problema possibbli fil-fwied**

* Sfurija tal-ġilda jew tal-abjad t’għajnejk
* Kulur skur mhux tas-soltu tal-awrina
* Testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali

**Kellem lil tabib jew infermier immedjatament** jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji mniżżla hawn fuq, jew jekk taħseb li għandek infezzjoni. **Uri l-kartuna ta’ allarm tal-pazjent** u dan il-fuljett ta’ tagħrif lil kull tabib jew infermier li jittrattak, mhux lin-newrologu tiegħek biss.

**Effetti sekondarji oħra**

**Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

* Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
* Uġigħ fil-griżmejn u mnieħer iqattar jew imblukkat
* Uġigħ ta’ ras
* Sturdament
* Tħossok ma tiflaħx (*dardir*)
* Uġigħ fil-ġogi
* Għeja

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

* Anemija (tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli ħomor tad-demm li jista’ jagħmel il-ġilda tiegħek pallida u jista’ jġiegħlek tħossok bi qtugħ ta’ nifs jew b’nuqqas ta’ enerġija)
* Allerġija (*sensittività eċċessiva*)
* Tertir
* Raxx bil-ħakk (*ħorriqija*)
* Tħossok imdardar (*rimettar*)
* Deni
* Diffikultà biex tieħu n-nifs (*qtugħ ta’ nifs*)
* Ħmura tal-wiċċ jew tal-ġisem (*fwawar*)
* Infezzjonijiet bil-herpes
* Skumdità madwar il-post fejn ħadt l-injezzjoni. Jista’ jkollok uġigħ, tbenġil, ħmura, ħakk jew nefħa

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

* Allerġija severa (*reazzjoni anafilattika*)
* Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*)
* Disturb infjammatorju wara t-twaqqif tal-prodott mediċinali
* Nefħa fil-wiċċ
* Żieda fin-numru ta’ ċelluli bojod tad-demm (*eosinofilja*)
* Tnaqqis ta’ plejtlits fid-demm
* Titbenġel b’mod faċli (purpura)

**Rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000)

* Infezzjoni bil-herpes fl-għajn
* Anemija severa (tnaqqis fl-għadd ta’ ċelluli ħomor tad-demm tiegħek li jista’ jagħmel il-ġilda tiegħek pallida u jista’ jġiegħlek tħossok bi qtugħ ta’ nifs jew b’nuqqas ta’ enerġija)
* Nefħa severa taħt il-ġilda
* Livelli għolja ta’ bilirubina fid-demm (*iperbilirubinemija*) li tista’ tikkawża sintomi bħal sfurija tal-għajnejn jew tal-ġilda, deni u għeja

**Mhux magħruf** (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

* Infezzjonijiet mhux tas-soltu tal-moħħ u tal-għajnejn
* Ħsara fil-fwied tiegħek

**Kellem lit-tabib tiegħek malajr kemm jista’ jkun** jekk taħseb li għandek infezjoni.

Issib dan it-tagħrif ukoll fil-kartuna ta’ allarm tal-pazjent li ngħatatlek 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 mniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Tysabri**

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

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

Aħżen fi friġġ (2 °C ‑ 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm is-siringi fil-kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl.

Is-siringi mimlija għal-lest jistgħu jinżammu f’temperatura ambjentali (sa 30 °C) għal massimu ta’ perjodu kkombinat ta’ 24 siegħa, inkluż il-ħin sakemm jilħqu t-temperatura ambjentali għall-għoti. Is-siringi jistgħu jerġgħu jitpoġġew fil-friġġ u jintużaw qabel id-data ta’ meta jiskadu li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna. Id-data u l-ħin ta’ meta jitneħħa l-pakkett mill-friġġ iridu jiġu mmarkati fuq il-kartuna. Armi s-siringi jekk dawn jitħallew barra mill-friġġ għal iktar minn 24 siegħa. Tużax sorsi esterni ta’ sħana bħal ilma jaħraq biex issaħħan is-siringi mimlija għal-lest.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota xi frak fil-likwidu u/jew bidla fil-kulur tal-likwidu fis-siringa.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Tysabri**

Is-sustanza attiva hi natalizumab.

Kull 1 mL ta’ siringa mimlija għal-lest fiha 150 mg 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 (E 433)

Ilma għall-injezzjonijiet

**Kif jidher Tysabri u l-kontenut tal-pakkett**

Tysabri huwa likwidu bla kulur għal kemxejn isfar, kemxejn opalexxenti għal opalexxenti.

Kull kartuna fiha żewġ siringi.

Tysabri huwa disponibbli f’pakketti li fihom 2 siringi mimlija għal-lest.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur**

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

In-Netherlands

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Biogen Belgium N.V./S.A.  Tél/Tel: +32 2 219 12 18 | **Lietuva**  Biogen Lithuania UAB  Tel: +370 5 259 6176 |
| **България**  ТП ЕВОФАРМА  Teл.: +359 2 962 12 00 | **Luxembourg/Luxemburg**  Biogen Belgium N.V./S.A.  Tél/Tel: +352 2 219 12 18 |
| **Česká republika**  Biogen (Czech Republic) s.r.o.  Tel: +420 255 706 200 | **Magyarország**  Biogen Hungary Kft.  Tel.: +36 (1) 899 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 | **Nederland**  Biogen Netherlands B.V.  Tel: +31 20 542 2000 |
| **Eesti**  Biogen Estonia OÜ  Tel: +372 618 9551 | **Norge**  Biogen Norway AS  Tlf: +47 23 40 01 00 |
| **Ελλάδα**  Genesis Pharma SA  Τηλ: +30 210 8771500 | **Österreich**  Biogen Austria GmbH  Tel: +43 1 484 46 13 |
| **España**  Biogen Spain SL  Tel: +34 91 310 7110 | **Polska**  Biogen Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 351 51 00 |
| **France**  Biogen France SAS  Tél: +33 (0)1 41 37 95 95 | **Portugal**  Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica Unipessoal, Lda  Tel: +351 21 318 8450 |
| **Hrvatska**  Biogen Pharma d.o.o.  Tel: +358 (0) 1 775 73 22 | **România**  Johnson & Johnson Romania S.R.L.  Tel: +40 21 207 18 00 |
| **Ireland**  Biogen Idec (Ireland) Ltd.  Tel: +353 (0)1 463 7799 | **Slovenija**  Biogen Pharma d.o.o.  Tel: +386 1 511 02 90 |
| **Ísland**  Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Biogen Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 323 340 08 |
| **Italia**  Biogen Italia s.r.l.  Tel: +39 02 584 9901 | **Suomi/Finland**  Biogen Finland Oy  Puh/Tel: +358 207 401 200 |
| **Κύπρος**  Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  Τηλ: +357 22 76 57 15 | **Sverige**  Biogen Sweden AB  Tel: +46 8 594 113 60 |
| **Latvija**  Biogen Latvia SIA  Tel: +371 68 688 158 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’.**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall‑Mediċini [https://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**ISTRUZZJONIJIET GĦALL-UŻU**

**Tysabri 150 mg**

**soluzzjoni għall-injezzjoni**

**natalizumab**

**injezzjoni għall-użu għal taħt il-ġilda**

**Doża sħiħa = Żewġ siringi mimlijin għal-lest**

Dawn l-“Istruzzjonijiet għall-Użu” fihom informazzjoni dwar kif tinjetta bl-użu tas-siringa mimlija għal-lest ta’ Tysabri.

Aqra dawn l-Istruzzjonijiet għall-Użu qabel tibda tuża s-siringa mimlija għal-lest ta’ Tysabri (imsejħa “siringa” f’dawn l-istruzzjonijiet) u kull darba li tingħata refill. Jista’ jkun hemm informazzjoni ġdida.

Din l-informazzjoni ma tiħux post li tkellem lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek dwar il-kundizzjoni medika jew it-trattament tiegħek.

**Partijiet tal-apparat ta’ Tysabri**

Tneħħix il-flanġ tas-swaba’. Il-flanġ tas-swaba’ jippermettilek iżżomm is-siringa b’mod aktar sod matul il-proċess tal-injezzjoni.

A diagram of a mechanical device

Description automatically generated

Lasta tal-planġer

Ladarba s-siringa tkun vojta u l-planġer jiġi rilaxxat, il-protezzjoni tal-labra tkun iddisinjata biex tgħatti l-labra kollha.

Labra

Għatu tal-labra

Flanġ tas-swaba’

Protezzjoni tal-labra

**Qabel l-Użu**

**Wara l-Użu**

**Informazzjoni importanti li għandek tkun taf qabel tinjetta Tysabri**

Tysabri huwa pprovdut f’siringa mimlija għal-lest (imsejħa “siringa” f’dawn l-istruzzjonijiet). Kull kartuna Tysabri fiha żewġ siringi. Għandek bżonn tuża ż-żewġ siringi, mhux aktar tard minn 30 minuta wara xulxin, biex tieħu d-doża sħiħa tiegħek.

* F’każ li tagħti l-injezzjoni lilek innifsek jew jagħtihielek min jieħu ħsiebek, il-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek għandu jurik jew juri lil min jieħu ħsiebek kif tipprepara u tinjetta s-siringi qabel ma tużahom għall-ewwel darba. Jekk int jew min jieħu ħsiebek jagħti l-injezzjonijiet u jaqbeż doża jew jinjetta siringa waħda biss, ikkuntattja lill-ispiżjar jew lit-tabib tiegħek li qed jittrattak.
* Is-siringi huma għal injezzjoni taħt il-ġilda biss (injetta direttament fis-saff xaħmi taħt il-ġilda).
* Kull siringa tista’ tintuża darba biss (użu ta’ darba biss). Ma jistgħux jerġgħu jintużaw.
* Taqsamx is-siringi tiegħek ma’ nies oħra, anke jekk il-marda tagħhom hija l-istess bħal tiegħek. Tista’ tagħtihom infezzjoni jew tieħu infezzjoni mingħandhom.

**Nota għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:**

Il-pazjenti għandhom jiġu **osservati waqt l-injezzjonijiet taħt il-ġilda u għal siegħa wara** għal sinjali u sintomi ta’ reazzjonijiet għall-injezzjoni inkluż sensittività eċċessiva. **Wara l-ewwel sitt dożi ta’ Tysabri**, irrispettivament mir-rotta tal-għoti, il-pazjenti għandhom jiġu osservati wara l-injezzjoni taħt il-ġilda skont ġudizzju kliniku.

**Kif taħżen Tysabri**

* Żomm is-siringa u l-mediċini kollha fejn ma jidhrux u ma jintlaħqux mit-tfal.
* Aħżen is-siringi fil- friġġ (2 °C – 8 °C).
* **Jekk meħtieġ, is-siringi jistgħu jitħallew f’temperatura tal-kamra (sa 30 °C) u sa 24 siegħa b’kollox. Jekk is-siringi ilhom barra mill-friġġ għal aktar minn 24 siegħa, tużahomx.**
* Żomm is-siringi fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl tax-xemx.
* Tiffriżax is-siringi u tesponihomx għal temperaturi ’l fuq minn 30 °C.
* Is-siringi jistgħu jigu rritornati fil-friġġ u użati qabel id-data ta’ skadenza mniżżla fuq it-tikketta u l-kartuna

**Preparazzjoni biex tinjetta Tysabri**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Iġbor l-affarijiet.**  * Iġbor l-affarijiet u poġġihom fuq wiċċ nadif u ċatt f’żona mdawla sew. | Kontenitur għar-Rimi ta’ Oġġetti bil-Ponta u li Jaqtgħu  Faxxa Adeżiva  Garża  Imselħa tal-Alkoħol |
| 1. **Neħħi 2 siringi mill-friġġ u stenna 30 minuta.**  * Oħroġ il-kartuna, **li fiha ŻEWĠ siringi,** mill-friġġ u ħallihom jilħqu t-temperatura tal-kamra (sa 30 °C) għal mill-inqas 30 minuta. | ISTRUZZJONIJIET GĦALL-UŻU  **30 min** |
| **Tużax** sorsi esterni ta’ sħana, bħal ilma jaħraq, biex issaħħan is-siringi. |
| 1. **Aħsel u nixxef idejk.**  * Aħsel idejk sew bis-sapun u l-ilma. Imbagħad nixxef idejk. | A drawing of a person washing their hands  Description automatically generated |
| 1. **Iċċekkja s-siringi.** 2. Iċċekkja d-data ta’ skadenza fuq iż-żewġ siringi (sejħa a). | A diagram of a device  Description automatically generated  LOTT ABC0000  JIS SSSS-XX  LOTT ABC0000  JIS SSSS-XX  LOTT ABC0000  JIS SSSS-XX |
| **Tużax** is-siringa jekk id-data ta’ skadenza għaddiet. |
| 1. Iċċekkja s-siringi biex tara jekk humiex bil-ħsara jew imxaqqin (sejħa b). |
| **Tużax** is-siringa jekk tkun bil-ħsara jew imxaqqa. |
| 1. Iċċekkja li l-mediċina fiż-żewġ siringi hija bla kulur sa kemxejn safra, ċara sa kemxejn opalexxenti (lewn il-perla), u mingħajr frak viżibbli (sejħa c). |
| **Tużax** is-siringa jekk il-likwidu jkollu frak viżibbli.  **Tużax** is-siringa jekk taqa’ qabel ma tintuża. Avża lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek jekk għandek xi waħda minn dawn il-problemi bis-siringi. |
| Tista’ tara bżieżaq tal-arja fil-mediċina. Dan hu normali.  **Nota:** Id-dehra tal-mediċina tista’ tinbidel wara li titneħħa mill-friġġ. Dan hu normali. |
| 1. **Agħżel l-ewwel sit tal-injezzjoni.**   **a.** Uża wieħed mis-siti tal-injezzjoni li ġejjin:  **- Iż-żaqq** (mill-inqas 6 ċentimetri ’l bogħod miż-żokra)  **- Il-parti ta’ quddiem tal-koxxa**  **- Il-parti ta’ fuq ta’ barra tad-driegħ** (din hija għall-għoti minn min jieħu ħsieb il-pazjent biss)  **b. Tinjettax** f’żona tal-ġisem fejn il-ġilda tkun sensittiva, ħamra, infettata, imbenġla, jew b’xi tip ta’ ċikatriċi.  **c.** Ibdel (b’rotazzjoni) is-siti tal-injezzjoni bejn l-injezzjonijiet. | **= Min jieħu ħsieb il-pazjent**  **= Injezzjoni mill-pazjent stess** |
|  |
| 1. **Naddaf l-ewwel sit tal-injezzjoni.**   **a.** Imsaħ il-ġilda bi mselħa tal-alkoħol.  **b.** Ħalli s-sit tal-injezzjoni jinxef waħdu qabel ma tinjetta d-doża. | A hand holding a piece of paper  Description automatically generated |
| **Tmissx**, tonfoħx u titfax arja fuq sit tal-injezzjoni nadif. |

**Kif tinjetta l-ewwel siringa tiegħek**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Neħħi l-għatu tal-labra.**   **a.** Żomm il-korp tas-siringa b’id waħda bil-labra tipponta ’l fuq.  **b.** Bl-id l-oħra tiegħek, żomm sew l-għatu tal-labra u iġbdu dritt ’il barra mil-labra.  **c.** Armi l-għatu tal-labra minnufih wara li tneħħih.    **Nota:** tista’ tara qatra likwidu fuq il-ponta tal-labra. Dan hu normali. | A close-up of a needle  Description automatically generated |
| * **Tmissx** u terġax tpoġġi l-għatu fuq il-labra. Jista’ jkollok korriment ikkawżat mit-tingiż tal-labra. * **Tiġbidx** il-lasta tal-planġer. |
| 1. **Daħħal il-labra fl-ewwel sit.**   **a.** Oqros il-ġilda madwar is-sit tal-injezzjoni mnaddaf.  **b.** Bl-id l-oħra, żomm is-siringa bħal lapes u uża moviment mgħaġġel, bħal dak ta’ vleġġa, biex iddaħħal il-labra f’angolu ta’ 45 sa 90 grad sakemm il-labra tkun kompletament taħt il-ġilda. | **OK**  **45°**  **90°** |
| 1. **Agħti l-ewwel injezzjoni tiegħek.**   **a.** Wara li l-labra tkun fil-ġilda, erħi l-ġilda maqrusa.  **b.** Imbotta l-planġer bil-mod ’l isfel sakemm tista’ biex tinjetta l-mediċina kollha. | lasta tal-planġer |
| Kun ċert li timbotta l-lasta tal-planġer ’l isfel sakemm tista biex tieħu l-mediċina kollha tiegħek u tingaġġa l-protezzjoni tal-labra. |
| 1. **Neħħi l-labra mis-sit tal-injezzjoni.**  * Meta s-siringa tkun vojta, ibda erħi l-planġer u neħħi s-siringa mill-injezzjoni dritt ’l barra sakemm il-labra kollha tkun mgħottija bil-protezzjoni tal-labra. | A drawing of a syringe  Description automatically generated |
| Jekk il-protezzjoni tal-labra ma tattivax biex tgħatti l-labra, **terġax** tpoġġi l-għatu tas-siringa. Poġġiha fil-kontenitur għar-rimi ta’ oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu u kkuntattja lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek għall-assistenza. |
| 1. **Iċċekkja u ħu ħsieb is-sit tal-injezzjoni tiegħek.**  * Applika garża jew faxxa adeżiva fuq is-sit tal-injezzjoni tiegħek, jekk meħtieġ. | A hand holding a piece of paper  Description automatically generated |

**Kif tinjetta t-tieni siringa tiegħek**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Agħżel it-tieni sit tal-injezzjoni.**   **a.** Agħżel żona oħra fejn tinjetta. Tista’ tuża wieħed mis-siti tal-injezzjoni li ġejjin:  **- Iż-żaqq** (mill-inqas 6 ċentimetri ’l bogħod miż-żokra)  **- Il-parti ta’ quddiem tal-koxxa**  **- Il-parti ta’ fuq ta’ barra tad-driegħ** (din hija għall-għoti minn min jieħu ħsieb il-pazjent biss)  **b. Tinjettax** f’żona tal-ġisem fejn il-ġilda tkun sensittiva, ħamra, infettata, imbenġla, jew b’xi tip ta’ ċikatriċi.  **c.** Ibdel (b’rotazzjoni) is-siti tal-injezzjoni bejn l-injezzjonijiet.  **d.** Jekk tuża l-istess żona tal-ġisem, kun ċert li t-tieni sit tal-injezzjoni tiegħek ikun mill-inqas 3 ċentimetri ’l bogħod mill-ewwel sit tal-injezzjoni tiegħek. | **= Injezzjoni minn min jieħu ħsieb il-pazjent**  **= Injezzjoni mill-pazjent stess**    **Jekk tinjetta fl-istess żona, mill-inqas 3 cm ’l bogħod minn xulxin**  IT-TIENI injezzjoni  L-EWWEL injezzjoni |
| 1. **Naddaf it-tieni sit tal-injezzjoni.**   **a.** Imsaħ il-ġilda bi mselħa tal-alkoħol.  **b.** Ħalli s-sit tal-injezzjoni jinxef waħdu qabel ma tinjetta d-doża. | A hand holding a piece of paper  Description automatically generated |
| **Tmissx**, tonfoħx u titfax arja fuq sit tal-injezzjoni nadif. |
| 1. **Agħti t-tieni injezzjoni tiegħek.**   UŻA  **a.** **Irrepeti l-passi 7-11 biex tinjetta t-TIENI siringa** biex tieħu d-doża sħiħa tiegħek.  Agħti l-injezzjonijiet waħda wara l-oħra mingħajr dewmien sinifikanti. It-tieni injezzjoni għandha tingħata mhux aktar tard minn 30 minuta wara l-ewwel injezzjoni. | ID-DOŻA  SĦIĦA  TIEGĦEK  +  =  2  SIRINĠI GĦAD-DOŻA SĦIĦA TIEGĦEK |

**Kif tarmi Tysabri**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Armi ż-żewġ siringi.**  * Poġġi ż-żewġ siringi użati f’kontenitur għar-rimi ta’ oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu hekk kif tużahom. | A hand putting syringes into a red box  Description automatically generated |
| **Tarmix** il-kontenitur użat għar-rimi ta’ oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu jew siringi użati mal-iskart domestiku tiegħek. |
| Jekk m’għandekx kontenitur għar-rimi ta’ oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu, tista’ titlob wieħed lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek jew tista’ tuża kontenitur domestiku li jkun:   * magħmul minn plastik b’saħħtu, * jista’ jingħalaq b’għatu li jkun jagħlaq b’mod issikkat, u li jkun reżistenti għat-titqib, u li minnu l-labar ma jkunux jistgħu joħorġu, * li jkun vertikali u stabbli waqt l-użu, * reżistenti għat-tnixxija, u * jkun fih tikketta kif suppost li twissi dwar il-preżenza ta’ skart perikoluż ġol-kontenitur.   Meta l-kontenitur għar-rimi ta’ oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu jkun kważi mimli, għandek issegwi l-linji gwida lokali tiegħek għall-mod korrett kif tarmih. Jista’ jkun hemm liġijiet statali jew lokali dwar kif għandek tarmi s-siringi użati.  Tarmixil-kontenitur użat tiegħek għar-rimi ta’ oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu mal-iskart domestiku tiegħek sakemm il-linji gwida tal-komunità tiegħek ma jippermettux dan.  Tirriċiklaxil-kontenitur użat tiegħek għar-rimi ta’ oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu. | |