

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tyruko 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA 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- α 4-integrin prodott minn razza ta' ċelluli tal-Ovarju tal-Ħamster Ċiniż (CHO, *Chinese Hamster Ovary*) 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili)

Soluzzjoni bla kulur, ċara għal kemxejn opalexxenti.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tyruko 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-gruppi 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) wahda (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 wahda jew aktar li tidher ahjar 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-dijanjożi 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-żjeda fir-riskju ta' Lewkoencefalopatija Multifokali Progressiva (PML), u flimkien mal-persuni li jieħdu hsiebhom għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi bikrija ta' PML.

Għandhom ikunu disponibbli riżorsi għall-immanigġjar 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 mdgħajfa qabel ma jinbeda t-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Požoloġija

Tyruko 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-sigurtà ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Persuni aktar anzjani

L-użu ta' dan il-prodott mediċinali f'pazjenti b'età 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 jissuggerixxu li mhux neċessarju aġġustament fid-doża f'pazjenti f'indeboliment tal-kliewi u tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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 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-gudizzju 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.

Tyruko 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 mdgħajffa (inkuż dawk li bħalissa qed jieħdu terapiji immunosoppressivi jew dawk b'immunità mdgħajffa minhabba terapija preċedenti) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)).

Użu flimkien ma' DMTs oħrajn.

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Lewkoenċefalopatija Multifokali Progressiva (PML)

L-użu ta' natalizumab kien assoċjat ma' żjieda fir-riskju ta' PML, infezzjoni opportunistika kkawżata mill-virus JC, li tista' tkun fatali jew twassal għal diżabilità severa. Minhabba din iż-żjieda fir-riskju ta' żvilupp ta' PML, il-benefiċċji u riskji 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 għet irrappurtata f'pazjenti ttrattati b'natalizumab. 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'natalizumab 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' natalizumab (intervall medju bejn id-dożaġġi ta' madwar 6 ġimghat) hu issuġġeriet li jkun assoċjat ma' riskju ta' PML klinikament u statistikament aktar baxx b'mod sinifikanti meta mqabbel mad-dożaġġ approvat. Jekk wiehed ikun qed juża intervall estiż bejn id-dożaġġi, għandu jeżerċita l-kawtela għax l-effikaċja ta' intervall estiż bejn id-dożaġġi ma gietx 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-Immaniġġjar.

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 rrakkomandat 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 għaladarba jilhq u l-punt ta' sentejn ta' trattament.

L-analiżi ta' antikorpi kontra JCV (ELISA) m'għandhux jintuża għad-dijanjozi 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 minhabba t-tneħħija tal-antikorpi mis-serum, jew fi żmien 6 xhur minn IVIg (i.e. 6 xhur = 5 × il-half-life għall-immunoglobulini).

L-ittestjar għall-antikorpi kontra JCV fis-serum għandu jsir bl-użu ta' IVD bil-marka CE tal-għan maħsub korrispondenti. Jekk l-IVD bil-marka CE ma jkunx disponibbli, l-ittestjar għall-antikorpi kontra JCV fis-serum għandu jsir bl-użu ta' test validat alternattiv.

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 rċview aktar minn sentejn ta' terapija b'dan il-prodott mediċinali u jkunu rċview terapija b'immunosoppressanti fil-passat),
jew
- Pazjenti b'indici għoli ta' antikorpi kontra JCV li jkunu rċview 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'valuri indici baxxi, u jiżdied b'mod sostanzjali f'valuri indici għoljin għal pazjenti li kienu fuq trattament b'natalizumab għal aktar minn sentejn. Il-valuri indici ta' limitu għal riskju ta' PML baxx/għoli jiddependu fuq it-test speċifiku użat għall-antikorpi kontra JCV (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 Tyruko u li juri sintomi newroloġiċi u/jew leżjonijiet godda 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 sospiz 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 possibilmint 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-ghoti 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 ċerebellari). 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' natalizumab f'pazjenti li ma kellhomx sejbiet li jissuġġerixxu PML fil-hin tal-waqfien. Il-pazjenti u t-tobba għandhom ikomplu jsegwu l-istess protokoll ta' monitoraġġ u jkunu attenti għal kwalunkwe sinjali jew sintomi godda li jistgħu jissuġġerixxu PML għal madwar 6 xhur wara t-twaqqif ta' Tyruko.

Jekk pazjent jiżviluppa PML l-ghotja ta' natalizumab għandha tiġi mwaqqfa għalkollox.

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

Abbaži ta' analizi retrospettiva ta' pazjenti ttrattati b'natalizumab li saret mill-approvazzjoni tiegħu 'l hawn, ma giet osservata l-ebda differenza fuq is-sopravivenza ta' sentejn wara d-dijanjosi ta' PML bejn pazjenti li rċievu PLEX u dawk li ma rċievuwx. Għal kunsiderazzjonijiet oħra fuq l-immaniġġjar ta' PML, ara l-Infommazzjoni għat-Tabib u l-Linji Gwida għall-Immaniġġjar.

PML u IRIS (Sindrome Infjammatorja tar-Rikostituzzjoni Immuni)

IRIS isehh kważi fil-pazjenti kollha b'PML ittrattati b'natalizumab 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 Infommazzjoni għat-Tabib u l-Linji Gwida għall-Immaniġġjar).

Infezzjonijiet li jinkludu infezzjonijiet opportunistiċi oħra

Infezzjonijiet opportunistiċi oħra ġew irrappurtati bl-użu ta' natalizumab, speċjalment f'pazjenti bil-marda ta' Crohn li kellhom immunità mdgħajfa 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 hin bħalissa ma tistax tiġi eskluża. Instabu wkoll infezzjonijiet opportunistiċi f'pazjenti b'MS ittrattati b'natalizumab bħala monoterapija (ara sezzjoni 4.8).

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

Nekrozi retinali akuta (ARN, acute retinal necrosis) hi infezzjoni virali rari fulminanti tar-retina kkawżata mill-familja tal-viruses tal-herpes (eż. varicella zoster). ARN giet osservata f'pazjenti li kienu qed jingħataw natalizumab u tista' potenzjalment tikkawża li dak li jkun jagħma. Pazjenti li jkollhom sintomi tal-ghajnejn bħal tnaqqis fiċ-ċarezza viżwali, ħmura u wġiġh fl-ghajnejn, 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 jsehhu waqt it-terapija u għandhom jinkluduhom fid-dijanjozi divrenzjali ta' infezzjonijiet li jsehhu 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 għalkollox.

Gwida ta' edukazzjoni

It-tobba kollha li għandhom il-ħsieb li jippreskrivu l-prodott mediċinali għandhom jassiguraw li huma familjari ma' l-Infommazzjoni 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 jiżviluppaw 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 interrotta, partikolarment fil-bidu tat-trattament (ara sensitività eċċessiva).

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva kienu assoċjati ma' natalizumab, inkluż reazzjonijiet sistemiċi serji (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet normalment sehhew 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 (wiehed 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' ipersensittività 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' natalizumab meta jingħata flimkien ma' terapiji immunosoppressivi u antineoplastiċi 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' kortikosteroidi ma' kienx assoċjat ma' żjieda fir-rata ta' infezzjoni. Korsijiet qosra ta' kortikosteroidi 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 tittihed attenzjoni f'pazjenti li qabel ingħataw immunosoppressanti halli jingħata żmien biżżejjed biex tirkupra l-funzjoni 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 hin jiġi mminimizzat ir-riskju tal-attivazzjoni mill-ġdid tal-marda. Ghadd tad-Demm Shih (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. newtopenija u lymphopenia.

Meta taqleb minn dimethyl fumarate, il-perjodu ta' tneħħija (washout period) għandu jkun biżżejjed biex l-għadd tal-limfoċiti jirkupra qabel ma 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' tiehu minn diversi xhur sa sentejn. Proċedura ta' eliminazzjoni mgħaġġla, kif definita fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' teriflunomide, hi rakkomandata, jew alternattivament, il-perjodu ta' tneħħija (washout period) m'għandux ikun ta' inqas minn 3.5 xhur. Il-kawtela hi meħtieġa dwar l-effetti immuni li jseħħu fl-istess hin taqleb il-pazjenti minn teriflunomide għal 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, hlief jekk il-benefiċċji jkunu jegħlbu b'mod ċar ir-riskji għall-pazjent individwali.

Immunogeniċità

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

La darba pazjenti li jrċevew espożizzjoni qasira inizjali għal natalizumab u wara perijodu twil mingħajr trattament huma f'riskju oġġla li jiżviluppaw antikorpi kontra natalizumab u/jew sensittività eċċessiva meta jerġgħu jiehdu id-doża, il-preżenza ta' l-antikorpi għandha tkun evalwata u jekk dawn jibqgħu pożittivi fit-test konfermatorju wara tal-inqas 6 ġimgħat, il-pazjent m'għandux jibqa' jingħata t-trattament b'natalizumab (ara sezzjoni 5.1).

Avvenimenti epatiċi

Reazzjonijiet avversi spontanji serji ta' ħsara fil-fwied kienu rrapportati matul il-fażi ta' wara l-bejgħ (ara sezzjoni 4.8). Dawn il-ħsarat fil-fwied jistgħu jseħħu fi kwalunkwe hin 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 suffeġra 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-hajja. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjoni biex jirrapportaw lit-tabib tagħhom immedjatament jekk jesperjenzaw kwalunkwe sinjal ta' fsada mhux tas-soltu jew li ddum ma tieqaf, dbabar zġġar ħomor jew vjola fil-ġilda, jew tbengil spontanju. Jekk tiġi identifikata tromboċitopenija, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' natalizumab.

Twaqqif tat-terapija

Jekk tittiehed deċiżjoni li jitwaqqaf it-trattament b'natalizumab, it-tabib għandu jkun konxju li natalizumab jibqa' fid-dem, u għandu effetti farmakodinamiċi (e.ż. żjieda 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 kienetx assoċjata ma' riskji ta' sikurtà fi provi kliniċi. M'hemmx tagħrif disponibbli f'pazjenti b'MS dwar l-espożizzjoni fl-istess hin ma' mediċini immunosoppressivi. L-użu ta' dawn il-prodotti mediċinali f'it wara t-twaqqif ta' natalizumab jista' jwassal għall-effett immunosoppressiv miżjud. Dan għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni fuq bażi ta' kull każ b'mod individwali, u jista' jinhtieg perijodu ta' tneħħija għalkollox ta' natalizumab. Korsijiet qosra ta' steroidi 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 jittiehed 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* 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'natalizumab għal 6 xhur meta mqabbel ma' grupp ta' kontroll mhux ittrattat. Tilqim ħaj ma kienx studjat.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorgu 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 effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

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

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

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.

Dan il-prodott mediċinali għandu jintuża waqt it-tqala jekk ikun meħtieġ b'mod ċar biss. Jekk mara toħroġ tqila waqt li tkun qed tiegħu natalizumab, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' natalizumab.

Treddigh

Natalizumab hu eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-effett ta' natalizumab fit-trabi tat-twelid/trabi mhux magħruf. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'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 jaffettwaw ir-rendiment tal-fertilità fil-bnedmin wara d-doża massima rrakkomandata.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tyruko għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jista' jsehh sturdament wara l-ghoti ta' natalizumab (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 sehhew 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-medicina (plaċebo: 39.6%).

Fi provi kliniċi f'6 786 pazjent ittrattati b'natalizumab (infużjoni ġol-vini u injezzjoni taħt il-ġilda), l-aktar reazzjonijiet avversi li sehhew b'mod frekwenti kienu wġiħ ta' ras (32%), nażofaringite (27%), għeja (23%), infezzjoni fl-apparat tal-awrina (16%), dardir (15%), artralġja (14%), u sturdament (11%) assoċjati mal-ghoti 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 hdan il-klassifiki tas-sistemi u tal-organi, dawn huma elenkati taħt l-intestaturi li ġejjin: Komuni hafna ($\geq 1/10$); Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); Mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); Rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); Rari hafna ($< 1/10\ 000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Klassifika tas-Sistemi u tal-Organ MedDRA	Frekwenza tar-reazzjonijiet avversi				
	<i>Komuni Hafna</i>	<i>Komuni</i>	<i>Mhux Komuni</i>	<i>Rari</i>	<i>Mhux magħruf</i>
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	Nażofaringite Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Infezzjoni bil-herpes	Lewkoenċefalopatij a multifokali progressiva	Herpes oftalmika	Meningoenċefalite erpetika Newropatija taċ-celluli granuli kkawzata mill-virus JC Retinopatija erpetika nekrotizzanti

Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Frekwenza tar-reazzjonijiet avversi				
	<i>Komuni Hafna</i>	<i>Komuni</i>	<i>Mhux Komuni</i>	<i>Rari</i>	<i>Mhux magħruf</i>
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>		Anemija	Tromboċitopenija Purpura tromboċitopenika immuni (<i>ITP</i> , <i>immune thrombocytopenic purpura</i>) Eosinofilja	Anemija emolitika Ċelluli ħomor b' nukleu	
<i>Disturbi fis-sistema immunitarja</i>		Sensittività eċċessiva	Reazzjoni anafilattika Sindrome infjammatorju tar-rikostituzzjoni immuni		
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Sturdament Ugħiġ ta' ras				
<i>Disturbi vaskulari</i>		Fwawar			
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>		Qtugħ ta' nifs			
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Dardir	Rimettar			
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>				Iperbilirubinemija	Hsara fil-fwied
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>		Hakk Raxx Urtikarja		Anġjoedima	
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	Artralġja				
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Għeja	Deni Tkexkix ta' bard Reazzjoni fis-sit tal-infużjoni Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni	Edima fil-wieċ		
<i>Investigazzjonijiet</i>		Żieda fl-enzimi tal-fwied Preżenza ta' antikorpi speċifiċi għall-medicina			
<i>Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</i>	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 rrapportati aktar komuni b'natalizumab milli bil-plaċebo inkludew sturdament, tqalligh, urtikarja u roġħda 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 natalizumab. 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, uġiġħ fis-sider, skomdu fis-sider, qtugħ ta' nifs, angjoedima, flimkien ma' sintomi aktar komuni bħal raxx u urtikarja.

Immunogeniċità

Antikorpi kontra natalizumab jistgħu jiżviluppaw waqt it-trattament b'natalizumab. Antikorpi persistenti kienu assoċjati ma' tnaqqis sostanzjali fl-effikaċja ta' natalizumab u ma' inċidenza akbar ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. Effetti mhux mixtieqa oħra relatati mal-infużjoni assoċjati ma' antikorpi persistenti inkludew roġħda ta' bard, tqalligh, rimettar u fwawar (ara sezzjoni 4.4).

Jekk, wara madwar 6 xhur ta' terapija, antikorpi persistenti huma suspettati, minhabba tnaqqis fl-effikaċja jew minhabba d-dehra ta' episodji relatati ma' l-infużjoni, dawn jistgħu jinstabu u jiġu kkonfermati b'test ieħor 6 ġimgħat wara l-ewwel test pożittiv. Minhabba li l-effikaċja tista' tonqos jew l-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 antikorpi persistenti.

Infezzjonijiet, inkluz 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-pazjenti 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 whud minnhom li kienu fatali, kienu rrapportati. 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-plaċebo. F'esperjenza bikrija tas-suq ġew irrappurtati każijiet serji, ta' theddida għall-ħajja, u xi kultant fatali ta' enċefalite u meningite 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 natalizumab. Xi każijiet seħħew f'pazjenti b'infezzjonijiet tal-herpes fis-sistema nervuża ċentrali (CNS, central nervous system) (eż. meningite u enċefalite kkawżati mill-herpes). Każijiet serji ta' ARN, li jaffettwaw għajn waħda jew iż-żewġ għajnejn, wasslu biex x'uħud mill-pazjenti jagħmew. It-trattament irrappurtat f'dawn il-każijiet kien jinkludi terapija antivirali, u f'xi każijiet, operazzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Każijiet ta' PML kienu rrapportati minn provi kliniċi, studji ta' osservazzjoni wara t-tqeghid fis-suq u sorveljanza passiva wara t-tqeghid 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' natalizumab wara t-tqeghid fis-suq. Is-sintomi ta' JCV GCN huma simili għal PML.

Avvenimenti epatiċi

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

Anemija u anemija emolitika

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

Tumuri malinni

Ma kinitx osservata differenza fir-rata ta' l-inċidenza jew fin-natura tat-tumuri malinni bejn pazjenti ttrattati b'natalizumab u dawk ttrattati bil-placebo tul is-sentejn ta' trattament. Izda, tinhtieg 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-demem b'nukleju. Ma kienx hemm żjieda fin-newtrofili. Żjieda mil-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' natalizumab, kien hemm tnaqqis żgħir fl-emoglobina (tnaqqis medju ta' 0.6 g/dL), ematokrita (tnaqqis medju ta' 2%) u fl-għadd taċ-ċelluli ħomor fid-demem (tnaqqis medju ta' $0.1 \times 10^6/L$). Kull tibdil fil-varjabbli ematoloġiċi rritornaw għall-valuri ta' qabel it-trattament, normalment f'madwar 16-il ġimgħa mill-aħħar doża ta' natalizumab u t-tibdiliet ma kienux assoċjati ma' sintomi kliniċi. Waqt l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, kien hemm ukoll rapporti ta' eżinofilja (għadd ta' eżinofili $> 1\,500/mm^3$) 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-tqeghid 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'metaanalizi (ara wkoll sezzjoni 5.1). Fil-limitazzjonijiet ta' din id-data, ma kien hemm l-ebda sinjali godda ta' sigurtà identifikati f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Każ wiehed ta' herpes meningite ġie rrapportat fil-metaanalizi. L-ebda każijiet ta' PML ma ġew identifikati fil-metaanalizi, madankollu, PML ġiet irrappurtata f'pazjenti pedjatriki ttrattati b'natalizumab fl-ambitu ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Is-sigurtà ta' doži oġhla 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.

Tyruko huwa prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

Effetti farmakodinamiċi

Natalizumab huwa inibitur selettiv tal-molekola ta' adeżjoni u jehel mas-sotto-unità $\alpha 4$ tal-integrins umani, li jinstabu fi kwantità għolja fil-wiċċ tal-lewkoċiti kollha, bl-eċċezzjoni tan-newtrofili. Speċifikament, natalizumab jehel mal-integrin $\alpha 4\beta 1$, u b'hekk jimblokka l-interazzjoni mar-riċettur kumplimentari tiegħu, molekola-1 ta' adeżjoni ta' ċellula vaskulari (VCAM-1), u mal-ligandi osteopontin, u segment-1 ta' konnessjoni (CS-1), dominju ta' splicing alternattiv ta' fibronectin. Natalizumab jimblokka l-interazzjoni ta' integrin $\alpha 4\beta 7$ mal-molekola-1 ta' adeżjoni ta' addressin ta' ċellula mukosali (MadCAM-1). L-alterazzjoni ta' dawn l-interazzjonijiet molekolari tipprevjeni it-transmigrazzjoni ta' lewkoċiti mononuklejar minn go l-endotilju għal got-tessut parenkemali nfjammat. Mekkanizmu 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 $\alpha 4$ mal-ligandi tagħhom fil-matriċi extraċċellulari 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 got-tessuti nfjammati.

F'MS, huwa maħsub li l-leżjonijiet jseħħu meta l-limfoċiti-T attivati jaqsmu l-barriera ta' bejn id-demmi u l-moħħ (BBB). Il-migrazzjoni tal-lewkoċiti mill-BBB tinvolvi interazzjoni bejn il-molekuli ta' adeżjoni fuq iċ-ċelluli nfjammati u iċ-ċelluli endotiljali tal-hajt tal-kanal. L-interazzjoni bejn $\alpha 4\beta 1$ u l-miri tagħha hija parti importanti tal-infjammazzjoni patoloġika fil-moħħ u disintegrazzjoni ta' dawn l-interazzjonijiet twassal għal tnaqqis fl-infjammazzjoni. Taht kundizzjonijiet normali, VCAM-1 ma jinstabx fil-parenkima tal-moħħ. Izda fil-preżenza ta' ċitokini li jippromwovu l-infjammazzjoni, tiġi attivata aktar mis-soltu l-VCAM-1 fuq iċ-ċelluli endotiljali u possibilmint fuq iċ-ċelluli glijali qrib il-postijiet ta' infjammazzjoni. Fis-sitwazzjoni ta' infjammazzjoni tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) f'MS, hija l-interazzjoni ta' $\alpha 4\beta 1$ ma' VCAM-1, CS-1 u osteopontin li timmedja it-twaħħil sod u t-transmigrazzjoni tal-lewkoċiti go l-parenkima tal-moħħ u tista' tipperpetwa l-kaskata infjammatorja fit-tessut CNS. Imblokk tal-interazzjonijiet molekolari ta' $\alpha 4\beta 1$ minn mal-miri tiegħu inaqqas l-attività infjammatorja preżenti fil-moħħ f'MS u jinibixxi aktar migrazzjoni ta' ċelluli immuni għal got-tessut nfjammat, 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, ikkontrollat bil-placebo 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 natalizumab 300 mg (n = 627) jew

placebo (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 msahha 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-placebo, fi gruppi parallel, li dam 120 ġimgħa	
Sogġetti	RRMS (kriterji McDonald)	
Trattament	Placebo / 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	
Sogġetti	Placebo	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 CI _{95%} 0.26; 0.41	
Sentejn	Proporzjon tar-rata 0.32 CI _{95%} 0.26; 0.40	
Bla rkadar		
Wara sena	53%	76%
Wara sentejn	41%	67%
Dizabilità		
Proporzjon li avvanzaw ¹ (12-il ġimgħa ta' konferma; żvilupp primarju)	29%	17%
	Proporzjon ta' riskju 0.58, CI _{95%} 0.43; 0.73, p< 0.001	
Proporzjon li avvanzaw ¹ (24 ġimgħa ta' konferma)	23%	11%
	Proporzjon ta' riskju 0.46, CI _{95%} 0.33; 0.64, p< 0.001	
MRI (0-sentejn)		
Medjan tat-tibdil % fil-volum ta' leżjonijiet iperintensi f'T2	+8.8%	-9.4% (p< 0.001)
Numru medju ta' leżjonijiet godda jew li kibru reċentament li huma iperintensi f'T2	11.0	1.9 (p< 0.001)

Tabella 2. Studju AFFIRM: Karatteristiċi prinċipali u riżultati		
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 ġimgha jew ta' l-inqas żjieda ta' punt u nofs fuq l-EDSS mill-linja bażika ta' EDSS = 0 miżmum għal 12 jew 24 ġimgha.		

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 inkluzi l-pazjenti fl-istudju.

Programm ta' osservazzjoni ta' natalizumab

Analiżi interim tar-riżultati (sa Mejju 2015) minn programm ta' osservazzjoni ta' natalizumab, 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 natalizumab, urew tnaqqis sinifikanti u sostnut fir-rata ta' rikaduta annwalizzata (p < 0.0001). Il-punteggi 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 natalizumab, 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-punteggi 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'analizi speċifikata minn qabel, retrospettiva, dwar pazjenti mill-Istati Uniti ttrattati b'natalizumab mogħti ġol-vini u pożittivi għall-antikorpi kontra JCV, 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 ġimghat). Il-maġġoranza (85%) tal-pazjenti li nġhataw doži ta' EID inġhataw 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 oghla għal pazjenti b'intervalli bejn id-dożaġġi ta' ≥ 7 ġimghat. 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 gol-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 gol-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 jittiehed 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 mITT ^a għal parti 1 f'ġimgħa 72	242	247
Leżjonijiet f'T2 ġodda/li reġġu bdew jikbru (N/NE, <i>new/newly enlarging</i>) mill-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% CI ^{b,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%

Tabella 3. L-istudju NOVA: Karatteristiċi ewlenin u riżultati		
Proporzjon mingħajr aggravar ikkonfermat tal-EDSS f'gimgha 24	92%	90%
^a Il-popolazzjoni mITT, li kienet tinkludi l-partecipanti randomised kollha li rċewew 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 kovarianti. ^c Il-leżjonijiet osservati huma inkluzi fl-analiżi irrispettivament mill-avvenimenti fl-istess hin, u l-valuri neqsin minhabba l-effikaċja jew is-sigurtà (6 individwi qalbu għal dożaġġ Q4W u individwu wieħed fuq Q6W u iehor fuq Q4W waqfqu 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 sehhew f'żewġ individwi fil-grupp Q6W – individwu wieħed li żviluppa leżjonijiet tliet xhur wara t-twaqqif tat-trattament u individwu iehor li kien iddijanostikat b'PML bla sintomi f'gimgha 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 ġimgha. L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tinkludi 12-il studju u 1 781 individwu li kienu qed jirċievu doži li kienu jvarjaw minn 1 sa 6 mg/kg u doži 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-tnehhija 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 percentili tal-half-life terminali huwa minn 11.6 sa 46.2 jiem.

L-analiżi tal-popolazzjoni ta' 1 781 pazjent esplorat l-effetti ta' kovarianti magħżula inkluz 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-tnehhija 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-tnehhija. Il-preżenza ta' antikorpi għal natalizumab persistenti żidiet it-tnehhija 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 gietx stabbilita.

Indeboliment tal-kliwi

Il-farmakokinetika ta' natalizumab f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi ma gietx studjata.

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' natalizumab f' pazjenti b' insuffiċjenza tal-fwied ma gietx studjata.

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

Taghrif 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 reversibbli u ma dehrux li kellihom 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 lewkinja limfoblastika minhabba l-ġhotja ta' natalizumab.

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

Tnaqqis fil-fertilità ta' fniek ta' l-indi nisa kienet osservata fi studju wiehed b' dozi 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-fnien ta' l-indi u 2 f' xadini *cynomolgus*. Dawn l-istudji ma wrew l-ebda evidenza ta' effetti teratoġeniċi jew effetti fuq it-tkabbir tal-frieħ. Fi studju wiehed fi fnien 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 parigġ. Dan kien ir-riżultat ta' incidenza 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 hafifa, 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, atrofiya 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' dozi għola mid-doża tal-bniedem u kienu osservati wara t-tneħħija ta' natalizumab.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium chloride
Histidine
Histidine monohydrochloride
Polysorbate 80 (E 433)
ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet daww imsemmija f' sezzjoni 6.6.

L-ebda inkompatibbiltà ma ġiet osservata ma' siringa tal-polypropylene, ma' boroż tal-polyvinyl chloride, tal-polyethylene jew polypropylene, u ma' linji tal-infużjoni tal-polyvinyl chloride jew polyurethane.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

3 snin

Soluzzjoni dilwita

Mil-lat mikorbijoloġiku, wara d-dilwazzjoni b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, huwa rrakkomandat użu mmedjat. Jekk ma jintużax immedjatement, is-soluzzjoni dilwita għandha tinħażen f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C u tiġi infuża sa 24 siegħa wara d-dilwazzjoni. It-tul u l-kundizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużah.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C sa 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

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

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna 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'kunnett (ħġieġ tat-tip I) b'tapp (lasktu bromobutyl) u siġill (aluminju) b'għatu flip-off.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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.

Istruzzjonijiet għall-użu

- Spezzjona il-kunnett għall-frak qabel id-dilwazzjoni u l-ġhotja. Jekk jiġu osservati l-frak u/jew il-likwidu fil-kunnett mhux bla kulur, ċar għal kemxejn opalexxenti, il-kunnett m'għandux jintuża.
- Uża teknika aseptika meta tipprepara s-soluzzjoni għall-infużjoni ġol-vini (IV). Nehhi l-għatu flip-off mill-kunnett. Daħhal il-labra tas-siringa ġewwa l-kunnett 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' taht fuq is-soluzzjoni biex thallat kollox. Thawwad.
- Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali jew dilwenti oħra.
- Spezzjona il-prodott mediċinali dilwit għall-frak jew tibdil fil-kulur qabel l-ġhotja. 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), halli is-soluzzjoni tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel l-infużjoni.
- Is-soluzzjoni dilwita għandha tiġi infuża għol-vini fuq perijodu ta' siegħa b'rata ta' madwar 2 mL fil-minuta.
- Wara li tintemm l-infużjoni, laħlaħ il-pajp sejjer għal għol-vina b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%).
- Kull kunjett huwa għall-użu ta' darba biss.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
L-Awstrija

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1745/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Settembru 2023

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
L-Awstrija

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 OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati 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-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

Ibbażat fuq kif il-pazjenti ttrattati b'Tyruko qed jiġu ssorveljati attwalment fuq livell nazzjonali, l-MAH se jiddiskuti u jiftiehem mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali dwar miżuri biex iġejjeb aktar din is-sorveljanza (eż. registri, studji ta' sorveljanza wara t-tqeghid 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 u lill-pazjenti/persuni li jiehdu hsiebhom dwar il-potenzjal u l-fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' PML, id-dijanjsi u t-trattament tagħha, u l-identifikazzjoni u l-immaniġġjar ta' konsegwenzi mediċi possibbli.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Tyruko jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti/persuni li jiehdu hsiebhom kollha li huma mistennija li jippreskrivu/jużaw Tyruko jkollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-materjali edukattivi mniżżla hawn taht. 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 aspekk ieħor tal-programm.

- Materjali edukattivi għall-HCPs:
 - Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
 - Informazzjoni u Linji Gwida dwar l-Immaniġġjar għat-Tabib
- Pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent:
 - Fuljett ta' tagħrif
 - Kartuna ta' allarm tal-pazjent
 - Formoli tal-bidu tat-trattament u tal-kontinwazzjoni tat-trattament
 - Formola tal-waqfien tat-trattament

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 jsejtnu b'terapija b'Tyruko, inkluż diskussjoni dettaljata ta' *data* (inkluż **epidemjoloġija, etjoloġija, u patoloġija**) dwar l-iżvilupp ta' PML f'pazjenti ttrattati b'Tyruko.
- Informazzjoni relatata mal-**identifikazzjoni tal-fatturi ta' riskju** għal PML assoċjata ma' Tyruko, 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.
- Inklużjoni ta' **gwida ta' monitoraġġ** għal MRI u antikorpi kontra JCV abbażi tar-riskju ta' PML, inklużi hinijiet rakkomandati, protokoll, u interpretazzjoni tar-riżultati.
- Dettall dwar id-**dijanjsi 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 (sindrome infjammatorju tar-rikostituzzjoni immuni).
- Dettall dwar il-**pronjosi** dwar PML, inkluż informazzjoni dwar riżultati mtejbja osservati f'każijiet asintomatiċi ta' PML.
- Tfakkira li irrispettivament mill-preżenza jew in-nuqqas ta' fatturi ta' riskju ta' PML, għandha tinżamm viġilanza klinika oġhla mis-soltu għal PML fil-pazjenti kollha trattati b'Tyruko u għal 6 xhur wara li **titwaqqaf it-terapija**.
- Tfakkira dwar il-**htieġa** li jiġi diskuss il-profil tal-benefiċċju/riskju ta' trattament b'Tyruko mal-pazjent, u l-**htieġa** li jiġi pprovdut il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent.

Kartuna ta' allarm tal-pazjent:

- Tfakkira lill-pazjenti biex juru l-kartuna lil kull tabib u/jew persuna li tiegħu hsiebhom involuti fit-trattament tagħhom, u biex iżommu l-kartuna magħhom għal 6 xhur wara l-aħħar doża tat-trattament b'Tyruko.
- Tfakkira lill-pazjenti biex jaqraw sew il-fuljett ta' tagħrif qabel ma jibdwex Tyruko, u biex ma jibdwex Tyruko jekk ikun hemm problema serja bis-sistema immuni tagħhom.
- Tfakkira lill-pazjenti biex ma jiddux mediċini oħra fit-tul għal MS waqt li jkunu qed jirċievu Tyruko.
- Deskrizzjoni ta' PML, is-sintomi potenzjali u l-immaniġġjar ta' PML.
- Tfakkira dwar fejn jirrapportaw effetti sekondarji.
- Dettalji tal-pazjent, tat-tabib li jittratta u data ta' meta nbeda Tyruko.

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'Tyruko 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 xhur għandu riskju addizzjonali.

Formola tal-waqfien tat-trattament

- Informazzjoni għall-pazjent li PML giet irrappurtata sa 6 xhur wara li twaqqaf Tyruko, 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' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tyruko 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
natalizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium chloride, Histidine, Histidine monohydrochloride, Polysorbate 80 (E 433) u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
300 mg/15 mL

Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni.
Wara d-dilwazzjoni, thawwadx.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
L-Awstrija

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1745/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

4. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Tyruko 300 mg konċentrat sterili
natalizumab

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Użu ġol-vini wara d-dilwazzjoni. Thawwadx.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

300 mg/15 mL

6. OHRAJN

Informazzjoni addizzjonali li għandha tidher fuq il-parti mwahhla tat-tikketta:
PC

Informazzjoni li għandha tidher fuq it-tikketta li titqaxxar:
Tyruko 300 mg
natalizumab
15mL
PC
JIS
Lot

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Tyruko 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni natalizumab

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

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

Minbarra dan il-fuljett inti se tinghata kartuna ta' allarm tal-pazjent. Din fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li inti tehtieg li tkun taf qabel u waqt it-trattament b'Tyruko.

- 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 jsejtnu 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 effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Tyruko u għalxiex jintuża

Tyruko jintuża biex jittratta l-isklerozi multipla (MS, *multiple sclerosis*). Dan fih is-sustanza attiva natalizumab. Din tissejjah antikorp monoklonali.

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

Sintomi ta' sklerozi multipla

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

Dawn jistgħu jinkludu: problemi biex timxi, tnemnim fil-wieċ, idejn jew saqajn; problemi bil-vista; ghejja; thossok tiflef il-bilanċ jew sturdut; problemi tal-bużżejja tal-awrina u tal-musrana; diffikultà biex taħseb u tikkonċentra; depressjoni; uġiġ akut jew kroniku; problemi sesswali; eġħbusija u spażmi fil-muskoli. Meta s-sintomi jiżdiedu, din tissejjah *rikaduta* (magħrufa wkoll bħala taħrix tal-marda jew attakk). Meta ssejtni rikaduta, tista' tinnotta s-sintomi f'daqqa waħda, f'temp ta' ftit sigħat, jew progressjoni bil-mod fuq medda ta' bosta ġranet. Wara s-sintomi tiegħek ġeneralment jitjiebu bil-mod (dan jissejjah remissjoni).

Kif jista' jghin Tyruko

Fi provi, din il-medicina naqqset b'madwar in-nofs l-akkumulazzjoni ta' dizabilita' kkawzata minn MS, u naqqset in-numru ta' attacki ta' MS b'madwar żewġ-terzi. Waqt li tkun qed tinghata trattament b'din il-medicina tista' ma tinnota l-ebda titjib, iżda din tista' tkun għadha qed taħdem biex tipprevjeni l-MS tiegħek milli tmur għall-aġar.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tirċievi Tyruko

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

M'għandekx tinghata Tyruko

- Jekk inti **allergiku** għal natalizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk ġejt **iddijanjożitikat 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 minhabba mard (bħall-HIV), jew minhabba medicina li qed tiegħu, jew li ħadt fil-passat (ara hawn taħt).
- Jekk qed tiegħu **medicini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek**, li jinkludu ċerti medicini oħra li jintużaw biex jittrattaw MS. Dawn il-medicini ma jistgħux jintużaw ma' Tyruko.
- Jekk **għandek kanċer** (sakemm mhux tip ta' kanċer tal-ġilda msejjaħ *karċinoma taċ-ċelluli bażali*).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Jehtieg li tiddiskuti mat-tabib tiegħek jekk Tyruko huwiex l-aktar trattament xieraq għalik. Aghmel dan qabel ma tibda tiegħu Tyruko, u meta tkun ilek tirċievi Tyruko għal aktar minn sentejn.

Possibbiltà ta' infezzjoni fil-moħħ (PML)

Xi persuni li kienu qed jirċievu din il-medicina (inqas minn 1 minn kull 100) kellhom infezzjoni mhux komuni tal-moħħ imsejja PML (*leukoencephalopathy multifokali progressiva*). PML tista' twassal għal dizabilita' severa jew mewt.

- Qabel ma jibdwet it-trattament, **il-pazjenti kollha se jkollhom testijiet tad-demem** skedati mit-tabib għall-infezzjoni bil-virus JC. Il-virus JC huwa virus komuni li normalment ma jmarredekx. Madankollu, PML hija marbuta ma' iżieda tal-virus JC fil-moħħ. Ir-raġuni għal din iż-żieda f'xi pazjenti ttrattati b'Tyruko mhix ċara. Qabel u waqt it-trattament, it-tabib tiegħek se jittestja d-demem 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'Immagini bir-Riżonanża 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'Tyruko.
- **Għid lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun** jekk tinnota li l-MS tiegħek sejra għall-aġar, jekk tinnota xi sintomi godda waqt li tkun fuq it-trattament b'Tyruko jew għal sa 6 xhur wara.

- **Ghid lis-sieheb/siehba tieghek jew lin-nies li qed jiehdu hsiebek** dwar għal xiex għandhom joqogħdu attenti (ara wkoll sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Xi sintomi jista' jkun diffiċli li tinnotahom wahdek, bħal bidliet fil-burdata jew fl-imġiba, konfużjoni, diffikultajiet fil-kliem u l-komunikazzjoni. Jekk ikollok xi wiehed minn dawn, **għandu mnejn tkun tehtieg aktar testijiet**. Ibqa' oqgħod attent għas-sintomi fis-6 xhur wara li twaqqaf Tyruko.
- Żomm il-kartuna ta' allarm tal-pazjent li ngħatatlek mit-tabib tieghek. Din tinkludi din l-informazzjoni. Uriha lis-sieheb/a tieghek jew lill-persuni li qed jiehdu hsiebek.

Tliet affarijiet jistghu jżidu r-riskju tieghek ta' PML b'Tyruko. Jekk għandek tnejn jew aktar minn dawn il-fatturi ta' riskju, ir-riskju jiżdied aktar:

- **Jekk għandek antikorpi għall-virus JC** fid-demmm tieghek. Dawn huma sinjal li l-virus qiegħed f'ġismek. Se tiġi ttestjat qabel u waqt it-trattament b'Tyruko.
- **Jekk ilek żmien twil tircievi trattament b'Tyruko**, speċjalment jekk ilek aktar minn sentejn.
- **Jekk hadt mediċina msejha immunosoppressant**, li tnaqqas l-attività tas-sistema immuni tieghek.

Kundizzjoni ohra, imsejha JCV GCN (*JC virus granule cell neuronopathy*), hija wkoll ikkawżata mill-virus JC u sehhet f'xi pazjenti li kienu qed jircievu Tyruko. Is-sintomi ta' JCV GCN huma simili għal PML.

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

- Għadek mingħajr antikorpi għall-virus JC fid-demmm tieghek.
- Jekk tkun ġejt ittrattat għal aktar minn sentejn, għad għandek livell aktar baxx ta' antikorpi kontra l-virus JC fid-demmm tieghek.

Jekk xi hadd tohroġlu PML

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

Oqgħod attent għal infezzjonijiet ohra

Xi infezzjonijiet minbarra PML jistghu jkunu serji wkoll u jistghu jkunu kkawżati minn viruses, batterji, u kawzi ohra.

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

Bidliet fil-plejtlits fid-demmm

Natalizumab jista' jnaqqas il-plejtlits fid-demmm li huma responsabbli għat-tgħaqqid tad-demmm. Dan jista' jwassal għal kundizzjoni msejha tromboċitopenija (ara sezzjoni 4) fejn id-demmm tieghek ma jgħaqqadx malajr biżżejjed biex iwaqqaf il-ħruġ ta' demmm. Dan jista' jwassal għal tbengil kif ukoll għal problemi aktar serji bħal ħruġ eċċessiv ta' demmm. Għandek tkellem lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok tbengil li ma tistax tispjega kif ġie, dbabar żgħar ħomor jew vjola fuq il-ġilda (imsejha *petechiae*), ħruġ ta' demmm minn qtugħ fil-ġilda li ma jiqafx jew li jnixxi, ħruġ ta' demmm fit-tul mill-ħanek jew mill-imnieher, demmm fl-awrina jew fl-ippurgar, u ħruġ ta' demmm 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 Tyruko

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

- **M'għandekx** tinghata 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** haċċ xi mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek.

Tqala u treddigh

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

- **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 Tyruko.** It-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk għandekx tagħżel li tieqaf tredda' jew li tieqaf tuża l-mediċina.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Tyruko 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 jiehdu fid-dieta.

3. Kif jinghata Tyruko

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

- It-tabib tiegħek se jordna **testijiet tad-dem** 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.
- Tyruko għandu jiġi dilwit qabel ma jinghatalek. Jinghata bħala drip ġo vina (permezz ta' infużjoni ġol-vini), ħafna drabi f'idejk. Dan jiehu 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 tiegħaf tuża Tyruko

Dożaġġ regolari b'Tyruko huwa importanti, b'mod speċjali fl-ewwel ftit xhur tat-trattament. Huwa importanti li tkompli bil-medicina tiegħek sakemm int u t-tabib tiegħek tiddeċiedu li qed tgħinek. Pazjenti li rċevew wahda jew żewġ doži ta' Tyruko, u wara kellhom waqfien tat-trattament għal tliet xhur jew aktar, kienu aktar probabli li jkollhom reazzjoni allergika meta jerga' jinbeda t-trattament.

Iċċekkjar għal reazzjonijiet allergiċi

Ftit pazjenti kellhom reazzjoni allergika għal din il-medicina. It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja għal reazzjonijiet allergiċi waqt l-infużjoni u għal siegħa wara. Ara wkoll is-sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*.

Jekk tinsa tiehu d-doża tiegħek ta' Tyruko

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

Tyruko se jgħidli dejjem?

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Sinjali ta' infezzjoni fil-moħħ

- Bidliet fil-personalità u l-imġiba, bħal konfużjoni, delirju jew telf ta' koxjenza
- Aċċessjonijiet (puplesiji)
- Uġiġħ 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 (*encefalite jew PML*) jew is-saff li jiksir (*meningite*).

Sinjali ta' infezzjonijiet serji oħra

- Deni mingħajr spjegazzjoni
- Dijarea severa
- Qtugħ ta' nifs
- Sturdament li jdum
- Uġiġħ ta' ras
- Telf ta' piż
- Nuqqas ta' heġġa
- Indeboliment fil-vista

- Uġiġh jew ħmura fl-ġhajn(ejn)

Sinjali ta' reazzjoni allergika

- Raxx bil-ħakk (*ħorriqija*)
- Nefħa fil-wiċċ, xufftejn jew ilsien
- Diffikultà biex tieħu n-nifs
- Uġiġh jew skomdu fis-sider
- Żieda jew tnaqqis fil-pressjoni tad-demmi tiegħek (it-tabib jew l-infermier tiegħek se jinnotaw dan jekk qed jissorveljaw il-pressjoni tad-demmi 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'ġhajnejk
- Kulur skur mhux tas-soltu ta' l-awrina
- Testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali

Kellem lil tabib jew infermier immedjatement jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji mnizzla 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 jitrattak, mhux lin-newrologu tiegħek biss.

Effetti sekondarji ohra

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina
- Uġiġh fil-ġriżmejn u mniefer iqattar jew imblukkat
- Uġiġh ta' ras
- Sturdament
- Thossok ma tiflaħx (dardir)
- Uġiġh fil-ġogi
- Għeja
- Sturdament, thossok ma tiflaħx (dardir), ħakk u tkexxix ta' bard waqt jew ftit wara l-infużjoni

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Anemija (tnaqqis fl-ġhadd taċ-ċelluli ħomor fid-demmi li jista' jagħmel il-ġilda tiegħek pallida u jista' jġieghel li jhossok bi qtugħ ta' nifs jew b'nuqqas ta' enerġija)
- Allergija (*sensittività eċċessiva*)
- Tertir
- Raxx bil-ħakk (*ħorriqija*)
- Thossok 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 tbengi, ħmura, uġiġh, ħakk jew nefħa

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

- Allergija severa (*reazzjoni anafilattika*)
- Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*)
- Disturb infjammatorju wara t-twaqqif tal-prodott mediċinali
- Nefħa fil-wiċċ
- Żieda fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demmi (eosinofilja)
- Tnaqqis ta' plejtlits fid-demmi

- Titbengel b'mod faċli (purpura)

Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000)

- Infezzjoni bil-herpes fl-ġhajn
- Anemija severa (tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelluli ħomor tad-demem tiegħek li jista' jagħmel il-ġilda tiegħek pallida u jista' jġieghlek tħossok bi qtugħ ta' nifs jew b'nuqqas ta' enerġija)
- Nefha severa taħt il-ġilda
- Livelli għolja ta' bilirubina fid-demem (*iperbilirubinemija*) li tista' tikkawża sintomi bħal sfurija tal-ġhajnejn jew tal-ġilda, deni u gheja

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

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

Kellem lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun jekk taħseb li għandek infezzjoni. 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 effetti 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](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Tyruko

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

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

Kunjett mhux miftuh:

Aħżen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Tyruko

Is-sustanza attiva hi natalizumab. Kull kunjett ta' 15 mL ta' konċentrat fih 300 mg natalizumab (20 mg/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 chloride (ara sezzjoni 2 'Tyruko fih sodium')

Histidine

Histidine monohydrochloride

Polysorbate 80 (E 433)

ilma għall-injezzjonijiet

Kif jidher Tyruko u l-kontenut tal-pakkett

Tyruko huwa soluzzjoni bla kulur, ċara għal kemxejn opalexxenti.

Kull kartuna fiha kunjett wieħed tal-ħġieġ.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
L-Awstrija

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

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

1. Spezzjona il-kunjett ta' Tyruko għall-frak qabel id-dilwazzjoni u l-ġhotja. Jekk jiġu osservati l-frak u/jew il-likwidu fil-kunjett mhux bla kulur, ċar għal kemxejn opalexxenti, l-kunjett m'għandux jintuża.
2. Uża teknika aseptika meta tipprepara l-medicina. Nehhi l-ġhatu flip-off mill-kunjett. Dahhal il-labira 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' taht fuq is-soluzzjoni biex thallat kollox. Thawwad.
4. Tyruko m'għandux jithallat ma' prodotti medicinali jew dilwenti oħra.
5. Spezzjona il-prodott medicinali dilwit għall-frak jew tibdil fil-kulur qabel l-ġhotja. Tużax jekk tkun bidlet il-kulur jew jekk tara xi fram.
6. Il-prodott medicinali dilwit għandu jintuża mill-aktar fis possibbli u sa 24 siegħa mid-dilwizzjoni. Jekk il-prodott medicinali dilwit huwa maħzun f'2 sa 8 °C (tiffriżax), halli is-soluzzjoni tilhaq 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, laħlah 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 titjeb it-traċċabilità tal-prodotti medicinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott mogħti għandhom ikunu rreġistrati b'mod ċar.
11. Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.