

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

TYSABRI 300 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

Eċċipjent b'effett magħruf

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni.

Soluzzjoni bla kulur, ċara għal kemmxejn tkanġi.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

TYSABRI huwa indikat bħala monoterapija li timmodifika l-marda fi sklerozi multipla attiva hafna li tirkada u tbatti għall-gruppi ta' pazjenti li ġejjin:

- Pazjenti adulti b'età minn 18-il-sena 'l fuq li għandhom attività għolja tal-marda għalkemm ikkurati b'interferon-beta jew glatiramer acetate.

Dawn il-pazjenti jistgħu jiġu definiti bħala dawk li ma rrispondewx għall-kors ta' kura shiħ u xieraq ta' beta-interferon jew glatiramer acetate (normalment kura ta' mill-inqas sena). Il-pazjenti ried ikollhom minn ta' l-inqas episodju wieħed ta' rkadar fis-sena ta' qabel waqt li kienu qed jirċievu t-terapija, u minn ta' l-inqas 9 leżjonijiet T2 iperintensi f'*Magnetic Resonance Image* (MRI) tal-kranju jew ta' l-inqas leżjoni waħda li tidher ahjar b'Gadolinium. Persuna "li ma rrispondietx" tista' tiġi definita bħala pazjent b'rata ta' rkadar mhux mibdula jew mizjuda jew b'bosta episodji ta' rkadar li jibqgħu għadejjin, meta mqabbel mas-sena ta' qabel.

jew

- Pazjenti adulti b'età minn 18-il-sena 'l fuq bi sklerozi multipla severa li tirkada u tbatti u li qed tiżviluppa malajr definiti b'zewg episodji jew aktar ta' rkadar li jikkawżaw dizabilità f'sena, u b'leżjoni waħda jew aktar li tidher aħjar b'Gadolinium f'MRI tal-moħħ jew bi żjieda sinnifikanti fil-kwantità ta' leżjonijiet T2 meta mqabbel ma' MRI reċenti ta' qabel.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif ghandu jinghata

Terapija b'TYSABRI ghandha tinbeda u tiġi sorveljata b'mod kontinwu minn tobba speċjalizzati b'esperjenza fid-dijanjozi u l-kura ta' kundizzjonijiet newroloġiċi, f'ċentri b'aċċess f'waqtu ta' MRI.

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

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

Il-pazjenti jistgħu jaqilbu direttament minn beta interferon jew glatiramer acetate għal natalizumab dejjem jekk m'hemm l-ebda sinjali ta' anormalitajiet rilevanti relatati mal-kura e.ż. newtropenija. Jekk hemm sinjali ta' anormalitajiet relatati mal-kura dawn ghandhom jergħu għan-normal qabel ma' tinbeda kura b'natalizumab.

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

Požoloġija

TYSABRI 300 mg jinghata permezz ta' infużjoni ġol-vini darba kull 4 ġimghat.

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

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

Ghoti mill-ġdid

L-effikaċja ta' ghotja mill-ġdid ma ġietx stabbilita, għas-sigurtà ara sezzjoni 4.4

Popolazzjonijiet speċjali

Persuni aktar anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi u tal-fwied

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

TYSABRI huwa kontra-indikat fi tfal b'età inqas minn 18-il sena (ara sezzjoni 4.3).

Metodu ta' kif għandu jingħata

TYSABRI hu għall-użu ġol-vini.

Għal struzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

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

TYSABRI m'għandux jingħata bħala injezzjoni bolus.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal natalizumab jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML).

Pazjenti b'riskju akbar għall-infezzjonijiet opportunistiċi, fosthom pazjenti b'immunità mdgħajjfa (inkuż dawk li bħalissa qed jiehdu terapiji immunosoppressivi jew dawk b'immunità mdgħajjfa minhabba terapija preċedenti, e.ż. mitoxantrone jew cyclophosphamide, ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Użu flimkien ma' beta-interferons jew glatiramer acetate.

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

Tfal u adoloxenti b'età inqas minn 18-il sena.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Lewkoenċefalopatija Multifokali Progressiva (PML)

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

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

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

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

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

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

Ittestjar għal antikorpi kontra JCV

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

L-analizi ta' antikorpi kontra JCV (ELISA) m'għandhux jintuża għad-dijanjosi ta' PML. Ittestjar għall-antikorpi kontra JCV m'għandhux issir waqt, jew għal mill-inqas ġimagħtejn wara bidla ta' plazma minhabba t-tnehhija ta' antikorpi mis-serum.

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

MRI screening għal PML

Qabel ma tinbeda l-kura b'TYSABRI, għandu jkun disponibbli MRI riċenti (ġeneralment sa 3 xhur) bhala 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 rċewew aktar minn sentejn ta' terapija b'TYSABRI, **u** jkunu rċewew terapija b'immunosoppressanti fil-passat),

jew

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

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

Il-PML ghandha tigi kkunsidrata bhala dijanjosi differenzjali fi kwalunkwe pazjent li jkun qed jiehu YYSABRI u li juri sintomi newrologici u/jew lezjonijiet godda tal-mohh fuq l-MRI. Gew irrappurtati kazijiet ta' PML asintomatika bbazati fuq MRI, u DNA JCV pozittiva fil-fluwidu cerebrosinali.

It-tobba ghandhom jirreferu ghal-Linji Gwida ta' Informazzjoni lit-Tabib u Mmaniggjar ghal aktar informazzjoni dwar l-immaniggjar tar-riskju ta' PML f'pazjenti kkurati b'TYSABRI.

Jekk ikun hemm suspett ta' PML jew JCV GCN, aktar dozag ghandu jigi sospiz sakemm tigi eskluza PML.

It-tabib ghandu jezamina l-pazjent biex jiddetermina jekk is-sintomi humiex indikattivi ta' disfunzjoni newrologika u jekk dan hu l-każ, jekk dawn is-sintomi humiex tipiçi ta' MS jew li possibilment jissuggerixxu PML jew JCV GCN. Jekk ikun hemm xi dubji, ghandu jigi kkunsidrat li jsiru aktar ezamijiet, inluż scan ta' l-MRI preferibbilment b'kuntrast (imqabbel ma' MRI fil-linja bazi ta' qabel il-kura), l-ezaminazzjoni tas-CSF ghal DNA Virali JC u ripetizzjoni ta' valutazzjonijiet newrologici kif deskritt fl-Infommazzjoni ghat-Tabib u Linji Gwida ghall-Immaniggjar (ara gwida ta' edukazzjoni). Ladarba it-tabib jeskludi PML u/jew JCV GCN, (jekk hemm bzonn billi jigu ripetuti immagini klinici u/jew investigazzjonijiet tal-laboratorju jekk jibqa' suspett kliniku), l-ghotja ta' YYSABRI tista' titkompla.

It-tabib ghandu joqod attent hafna ghal sintomi li jissuggerixxu PML u/jew JCV GCN li l-pazjent jista ma jindunax bihom (e.z. sintomi konoxxittivi psikjatriçi jew sindrome cerebelleri). Il-pazjenti ghandhom jigu rrakkomandati wkoll sabiex jinfurmaw lis-sieheb taghom jew daww li qed jiehd hsiebhom dwar il-kura taghom, minhabba li huma jistghu jinnutaw sintomi li l-pazjent ma jindunax bihom.

PML kienet irrappurtata wara t-twaqqif ta' YYSABRI f'pazjenti li ma kellhomx sejbiet li jissuggerixxu PML fil-hin tal-waqfien. Il-pazjenti u t-tobba ghandhom ikomplu jsegwu l-istess protokoll ta' monitoragg u jkunu attenti ghal kwalunkwe sinjali jew sintomi godda li jistghu jissuggerixxu PML ghal madwar 6 xhur wara t-twaqqif ta' YYSABRI.

Jekk pazjent jizviluppa PML l-ghotja ta' YYSABRI ghandha tigi mwaqqfa ghal kollox.

Wara rikostituzzjoni tas-sistema mmunitarja f'pazjenti b'PML b'immunita mdghajffa, kien hemm titjib fir-rizultat.

PML u IRIS (Sindrome Infjammatorja tar-Rikostituzzjoni Immuni)

IRIS isehh kwazi fil-pazjenti kollha b'PML li jiehd l-prodott medicinali wara l-'irtirar jew it-tnehhija ta' YYSABRI, ez permezz ta' bdil tal-plazma (ara sezzjoni 5.2). IRIS huwa mahsub li jirrizulta minn restawr tal-funzjoni immuni f'pazjenti b'PML, li jista' jwassal ghal kumplikazzjonijiet newrologici serji u jista' jkun fatali. Ghandha ssir sorveljanza ghall-izvilupp ta' IRIS, li tkun sehhet fi zmien granet sa diversi gimghat wara l-bdil tal-plazma f'pazjenti b'PML ikkurati b'TYSABRI, u matul l-irkupru minn PML ghandha tinghata kura xierqa ghall-infjammazzjoni assoçjata (ghal aktar taghrif ara Informazzjoni ghat-Tabib u l-Linji Gwida ghall-Immaniggjar).

Infezzjonijiet li jinkludu infezzjonijiet opportunistici ohra

Infezzjonijiet opportunistici ohra gew irrappurtati bl-użu ta' YYSABRI, speçjalment f'pazjenti bil-marda ta' Crohn li kellhom immunita mdghajffa li kellhom fl-istess waqt marda ohra sinifikanti, izda zjieda fir-riskju ta' infezzjonijiet opportunistici ohra bl-użu tal-prodott medicinali f'pazjenti li

m'għandhomx mard ieħor fl-istess hin bħalissa ma tistax tiġi eskluża. Instabu wkoll infezzjonijiet opportunistiċi f'pazjenti b'MS kkurati b'TYSABRI bħala monoterapija (ara sezzjoni 4.8).

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

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

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

Gwida ta' edukazzjoni

It-tobba kollha li għandhom il-ħsieb li jippreskrivu TYSABRI 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'TYSABRI mal-pazjent u għandhom jipprovdulu Kartuna ta' Allarm. Il-pazjenti għandhom jiġu nfurmati li jekk jiżviluppaw xi infezzjoni għandhom jinfurmaw lit-tabib tagħhom li qed jiġu kkurati b'TYSABRI.

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

Sensittività eċċessiva

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

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

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

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

Kura b'immunosoppressanti fl-istess waqt jew minn qabel

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

Pazjenti b'passat ta' kura bil-prodott mediċinali immunosoppressivi huma f'riskju ikbar ta' PML. Għandha tittiehed attenzjoni f'pazjenti li qabel ingħataw immunosoppressanti halli jingħata zmien biżżejjed biex tirkupra l-funzjoni immunitarja. It-tobba għandhom jagħmlu valutazzjoni ta' kull każ individwali sabiex jistabilixxu jekk hemmx evidenza ta' stat immunokompromess qabel tinbeda kura b'TYSABRI (ara sezzjoni 4.3).

Fi provi kliniċi ta' Fazi III b'MS, kura 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' TYSABRI.

Immunogeniċità

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

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

Avvenimenti epatiċi

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

Twaqqif tat-terapija TYSABRI

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

Kontenut ta' sodium f'TYSABRI

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

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

TYSABRI huwa kontra-indikat flimkien ma' beta-interferons jew glatiramer acetate (ara sezzjoni 4.3).

Tilqim

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Studji fuq l-annimali wrew tossiċità fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3

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

Ir-registru prospettiv komplet tat-tqala ta' TYSABRI kien fih 355 tqala b' riżultati disponibbli. Kien hemm 316-il twelid ta' trabi ħajjin, li 29 minnhom ġie rrapportat li kellhom difetti tat-twelid. Sittax mid-29 ġew ikklassifikati bħala difetti magġuri. 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' TYSABRI.

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

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

Treddigh

Natalizumab jitneħħa fil-halib tal-bniedem. L-effett ta' natalizumab fuq trabi tat-twelid/trabi mhux magħruf. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt kura b' TYSABRI.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

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

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

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

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

F' kull sezzjoni ta' frekwenza, r-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skond is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Reazzjonijiet għall-infuzjoni

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

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

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

Immunogeniċità

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

Infezzjonijiet, 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 kkurati b'natalizumab kif ukoll f'dawk ikkurati bil-plaċebo. In-natura tal-infezzjonijiet kienu ġeneralment simili fil-pazjenti kkurati b'natalizumab u f'dawk ikkurati bil-plaċebo. Każ ta' dijareja ikkawżata minn *cryptosporidium* kienet irrappurtata waqt provi kliniċi ta' MS. Fi provi kliniċi oħra, każijiet ta' infezzjonijiet opportunistiċi oħra li wħud minnhom li kienu fatali, kienu rrappurtati. Il-maġġoranza tal-pazjenti ma waqqfux it-terapija b'natalizumab meta kellhom l-infezzjonijiet u l-irkuprar sehh b'kura xierqa.

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

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

Avvenimenti epatiċi

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

Anemija u anemija emolitika

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

Tumuri malinni

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

Effetti fuq it-testijiet tal-laboratorju

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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 molekulari tipprevjeni it-transmigrazzjoni ta' lewkoċiti mononukleari 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 extraċellulari u fuq iċ-ċelluli parenkemali. B'hekk, natalizumab jista' jaħdem biex jissopprimi l-attività infjammatorja preżenti fil-post tal-marda, u jinibixxi aktar migrazzjoni ta' ċelluli immuni ġot-tessuti nfjammati.

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

Effikaċja klinika

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

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

Studju AFFIRM: Karatteristiċi prinċipali u riżultati		
Disinn	Monoterapija; prova randomised, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo, fi gruppi parallel, li dam 120 ġimgħa	
Soġġetti	RRMS (kriterji McDonald)	
Kura	Plaċebo / Natalizumab 300 mg i.v. kull 4 ġimgħat	
Mira ta' l-ewwel sena	Rata ta' rkadar	
Mira tat-tieni sena	Progressjoni fl-EDSS	
Miri sekondarji	Varjabbli derivati mir-rata ta' rkadar / varjabbli derivati mill-MRI	
Soġġetti	Plaċebo	Natalizumab
Randomised	315	627
Tem mew l-ewwel sena	296	609
Tem mew 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' zmien mid-dijanjozi, snin medjan (firxa)	2.0 (0-23)	2.0 (0-24)
Episodji ta' rkadar fit-tmax-il xahar ta' qabel, medjan (firxa)	1.0 (0-5)	1.0 (0-12)
Linja bażika-EDSS, medjan (firxa)	2 (0-6.0)	2 (0-6.0)
RIŻULTATI		

Rata ta' rkadar annwali		
Wara l-ewwel sena (mira primarja)	0.805	0.261
Wara sentejn	0.733	0.235
Sena	Proporzjon tar-rata 0.33 CI _{95%} 0.26 ; 0.41	
Sentejn	Proporzjon tar-rata 0.32 CI _{95%} 0.26 ; 0.40	
Bla rkadar		
Wara sena	53%	76%
Wara sentejn	41%	67%
Dizabilità		
Proporzjon li avvanzaw ¹ (12-il ġimgħa ta' konferma; żvilupp primarju)	29%	17%
	Proporzjon ta' riskju 0.58, CI _{95%} 0.43; 0.73, p<0.001	
Proporzjon li avvanzaw ¹ (24 ġimgħa ta' konferma)	23%	11%
	Proporzjon ta' riskju 0.46, CI _{95%} 0.33; 0.64, p<0.001	
MRI (0-sentejn)		
Medjan tat-tibdil % fil-volum ta' leżjonijiet iperintensi f'T2	+8.8%	-9.4% (p<0.001)
Numru medju ta' leżjonijiet godda jew li kibru reċentament li huma iperintensi f'T2	11.0	1.9 (p<0.001)
Numru medju ta' leżjonijiet ipointensi f'T1	4.6	1.1 (p<0.001)
Numru medju ta' feriti li tidher aħjar b'Gd	1.2	0.1 (p<0.001)
¹ Progressjoni tad-dizabilità kienet definita bhala żjieda ta' l-inqas punt fuq l-EDSS mill-linja bażika ta' EDSS >=1.0 miżmum għal 12 jew 24 ġimgħa jew ta' l-inqas żjieda ta' punt u nofs fuq l-EDSS mill-linja bażika ta' EDSS =0 miżmum għal 12 jew 24 ġimgħa.		

Fis-sottogrupp ta' pazjenti indikati għall-kura ta' MS li tirkada u tbatti li qed tevolvi malajr (pazjenti b'2 episodji ta' rkadar jew aktar u ferita wahda Gd+ jew aktar), ir-rata ta' rkadar fis-sena kienet 0.282 fil-grupp ikkurat b'TYSABRI (n = 148) u 1.455 fil-grupp ikkurat bil-plaċebo (n = 61) (p <0.001). L-indiċi ta' riskju għall-progressjoni tad-dizabilità kien 0.36 (95% CI: 0.17, 0.76) p = 0.008. Dawn ir-riżultati inkizbu 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.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'TYSABRI f'wiehed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fi sklerozi multipla {ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku}.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara ghotja 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' dożagġ varjat minn 23 µg/ml sa 29 µg/ml. It-tul ta' żmien mistenni biex jintlaħaq stat stabbli kien ta' madwar 36 ġimgħa.

Twettqet analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni fuq kampjuni ta' 1 fuq minn 1,100 pazjenti b'MS li kienu qed jirċievu doži ta' natalizumab li varjaw minn 3 sa 6 mg/kg. Minn dawn, 581 pazjent rċevew doża fissa ta' 300 mg bhala monoterapija. Il-medja ± SD tat-tneħħija fi stat stabbli kienet ta' 13.1 ± 5.0 ml/h, b' medja ± SD tal-*half-life* ta' 16 ± 4 ġranet. L-analiżi esplorat l-effetti ta' kovarjanti magħzula inkluż piż tal-ġisem, eta',

sess, funzjoni tal-fwied u tal-kliewi, u l-preżenza ta' antikorpi għal natalizumab fuq il-farmakokinetika. Il-piż tal-ġisem u l-preżenza ta' antikorpi għal natalizumab biss instabu li jinfluwenzaw id-dispożizzjoni ta' natalizumab. Instab li l-piż tal-ġisem influwenza t-tneħħija f' mod inqas minn proporzjonali, b'tali mod li tibdil ta' 43% fil-piż tal-ġisem wassal għall-tibdil ta' 31% sa 34% fit-tneħħija. It-tibdil fit-tneħħija ma kienetx klinikament sinifikanti. Il-preżenza ta' antikorpi persistenti għal natalizumab żiedu t-tneħħija ta' natalizumab b'madwar 3-darbiet, konsistenti ma' tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet fis-serum ta' natalizumab osservati f'pazjenti li kellhom antikorpi persistenti, (ara sezzjoni 4.8).

Il-farmakokinetika ta' natalizumab f'pazjenti pedjatriċi b'MS jew f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi jew tal-fwied ma ġietx studjata.

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

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

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

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

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

Ma kienu osservati l-ebda effetti klastoġeniċi jew mutaġeniċi fit-testijiet ta' Ames jew ta' abberazzjoni kromożomali uman. Natalizumab ma wera l-ebda effett ta' proliferazzjoni jew ċitotossicità fuq testijiet *in vitro* b'razez ta' ċelluli tat-tumur pożittivi għal $\alpha 4$ -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-fniek ta' l-indi u 2 f'xadini *cynomolgus*. Dawn l-istudji ma wrew l-ebda evidenza ta' effetti teratoġeniċi jew effetti fuq it-tkabbir tal-frieh. Fi studju wiehed fi fniek ta' l-indi, kienet innotata tnaqqis żgħir fis-sopravivenza tal-frieh. Fi studji fix-xadini, in-numru ta' aborti rduppjaw fil-gruppi kkurati b'natalizumab 30 mg/kg meta mqabbla mal-gruppi ta' kontroll pariġġ. Dan kien ir-riżultat ta' inċidenza għolja ta' aborti fil-gruppi kkurati fl-ewwel kohort li ma kienx osservaat fit-tieni kohort. Ma kien hemm l-ebda effett fuq ir-rati ta' abort fl-istudji l-oħra. Studju f'xadini *cynomolgus* tqal wera tibdiliet relatati ma' natalizumab fil-fetu li nkludew anemija 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-frieh li twieldu minn ommijiet kkurati b'natalizumab sat-twelid, iżda ma kien hemm l-ebda evidenza ta' anemija f'dawn il-frieh. It-tibdiliet kollha kienu osservati f'dozi għola mid-doża tal-bniedem u kienu osservati wara t-tneħħija ta' natalizumab.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuh

Erba' snin

Soluzzjoni dilwita

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahžen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett 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 (hġieg tat-tip I) b'tapp (lasktu bromobutyl) u sigill (aluminju) b'għatu flip-off.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

Istruzzjonijiet għall-użu:

- Spezzjona il-kunjett ta' TYSABRI għall-frak qabel id-dilwazzjoni u l-għotja. Jekk jiġu osservati l-frak u/jew il-likwidu fil-kunjett mhux bla kulur, ċar għal kemmxejn ikaṅġi, l-kunjett m'għandux jintuża.
- Uża teknika asettika meta tipprepara soluzzjoni ta' TYSABRI għall-infużjoni ġol-vini (IV). Nehhi l-għatu flip-off mill-kunjett. Dahhal il-labra tas-siringa ġewwa l-kunjett minn ġewwa ċ-ċentru tat-tapp tal-lasktu u iġbed 15 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
- Żid il-15 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ma' 100 ml ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%). Aqleb bil-mod ta' taht fuq is-soluzzjoni TYSABRI biex thallat kollox. Thawwad.
- TYSABRI m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali jew dilwenti oħra.

- Spezzjona il-prodott mediċinali dilwit għall-frak jew tibdil fil-kulur qabel l-ghotja. Tużax jekk tkun bidlet il-kulur jew jekk tara xi frak.
- Il-prodott mediċinali dilwit għandu jintuża mill-aktar fis possibbli u sa 8 sigħat mid-dilwizzjoni. Jekk il-prodott mediċinali dilwit huwa maħzun f^o2°C - 8°C (tiffriżax), halli is-soluzzjoni tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel l-infuzjoni.
- Is-soluzzjoni dilwita għandha tiġi infuża għol-vini fuq perijodu ta' siegħa b'rata ta' madwar 2 ml/minuta.
- Wara li tintemm l-infuzjoni, laħlah 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.
- Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġġiet lokali.

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

Biogen Idec Limited,
Innovation House,
70 Norden Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4AY
Ir-Renju Unit

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

EU/1/06/346/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Ġunju 2006
Data tal-ahhar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

<{XX/SSSS}>

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

ANNEX II

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ir-rekwiżiti tar- rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-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-festjoni 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 (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

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

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

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

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

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

- o Strategija ta' monitoraġġ wara t-twaqqif tal-kura b'TYSABRI
- o Il-htieġa li l-pazjenti jiġu informati dwar il-benefiċċji u r-riskju ta' TYSABRI u jiġu pprovduti b':
 - Kopja tal-formola tal-bidu tal-kura
 - Kartuna ta' allarm tal-pazjent li tinkludi l-kitba prinċipali miftiehem mis-CHMP
- o Jekk il-kura għandha titkompla għal aktar minn 24 xahar, il-htieġa li l-pazjenti jiġu informati dwar iż-żjieda fir-riskju ta' PML u li jiġu pprovduti b'kopja tal-formola ta' kontinwazzjoni tal-kura
- o Possibbiltà ta' infezzjonijiet opportunistiċi oħrajn
- o Il-htieġa li l-Awtorità Kompetenti Nazzjonali tiġi nformata dwar kull każ ta' PML
- Informazzjoni dwar ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin:
 - o Reazzjonijiet għall-infużjoni
 - o Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva
 - o Formazzjoni ta' antikorpi
- Informazzjoni dwar kull registru jew sistema ta' sorveljanza oħra mwaqqfa fl-Istat Membru u kif jiddaħhlu l-pazjenti

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

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

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

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TYSABRI 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
natalizumab

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett 1 x 15 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini.

Iddilwixxi qabel l-infużjoni.

Wara d-dilwazzjoni, thawwadx.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Biogen Idec Limited
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Ir-Renju Unit

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

EU/1/06/346/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

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

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

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

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

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

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

15 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

TYSABRI 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni natalizumab

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

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

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu TYSABRI u għalxiex jintuża

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

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

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

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża TYSABRI

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

Tużax TYSABRI

- Jekk inti allergiku għal natalizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek PML (lewkoencefalopatija multifokali progressiva). PML hija infezzjoni rari tal-mohh.
- Jekk it-tabib tiegħek jgħidlek li għandek problema serja bis-sistema immuni tiegħek (minhabba mard per eżempju, HIV jew minhabba medicina li qed tiegħu jew li ħadt qabel, eż. mitoxantrone jew cyclophosphamide).
- Jekk qed tiegħu beta-interferon jew glatiramer acetate. Dawn il-medicini huma għal MS u ma jistgħux jintużaw ma' TYSABRI (ara Meta tuża medicini oħra, taht).
- Jekk għandek kanċer attiv (sakemm mhux tip ta' kanċer tal-gilda msejjaħ karċinoma taċ-ċelluli bazali).
- Jekk inti għandek eta' taht 18-il sena.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża TYSABRI.

Infezzjonijiet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Reazzjonijiet allergiċi

Numru żgħir ta' pazjenti kellhom reazzjoni allergika għal TYSABRI. It-tabib tiegħek se jissorveljak għal reazzjonijiet allergiċi waqt l-infuzjoni u għal siegħa wara.

TYSABRI dejjem se jahdem?

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

Mediċini oħra u TYSABRI

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

- **M'għandekx** tuża TYSABRI jekk qed tiġi kkurat b' mediċini oħra għall-kura ta' MS, bħal beta-interferons jew glatiramer acetate.
- Jista' jagħti l-każ li ma tkunx tista' tuża TYSABRI jekk bħalissa qed tirċievi jew irċevejt fil-passat mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek, eż. mitoxantrone jew cyclophosphamide.

Tqala u treddiġh

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

TYSABRI fih sodium

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

3. Kif għandek tuża TYSABRI

TYSABRI se jiġi ppreparat u mogħti lilek minn tabib b'esperjenza fil-kura ta' MS.

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

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

waqfien tal-kura għal tlett xhur jew aktar, kienu aktar probabli li jkollhom reazzjonijiet allergiċi meta jerga' jinbeda t-trattament.

Jekk tinsa tiehu TYSABRI

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

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Sintomi ta' infezzjonijiet serji li jinkludu:

- Deni bla spjegazzjoni
- Dijarea severa
- Qtuġh ta' nifs
- Sturdament li jdum
- Uġiġh ta' ras
- Telf ta' piż
- Nuqqas ta' enerġija

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

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

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

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

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

Sinjali ta' problema possibbli fil-fwied:

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

TYSABRI jista' jkollu effetti sekondarji oħra.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen TYSABRI

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

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

Kunnett mhux miftuħ:

Aħzen fi frigg (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

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

Soluzzjoni dilwita:

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih TYSABRI

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

Is-sustanzi l-oħra huma:

Sodium phosphate, monobasic, monohydrate

Sodium phosphate, dibasic, heptahydrate

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

Polysorbate 80 (E433)

Ilma għall-injezzjonijiet

Kif jidher TYSABRI u l-kontenut tal-pakkett

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Biogen Idec Limited

Innovation House

70 Norden Road

Maidenhead

Berkshire

SL6 4AY

Ir-Renju Unit

Manifattur

Biogen Denmark Manufacturing ApS

Biogen Allé 1

DK-3400 Hillerød

Id-Danimarka

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

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

България

ТП ЕВОФАРМА

Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

Tel.: +36 (1) 899 9883

Danmark

Biogen (Denmark) A/S

Tlf: +45 77 41 57 88

Malta

Pharma MT limited

Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 769946

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 00 52 50

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

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

România

MEDISON PHARMA SRL
Tel: +40 31 7104035

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

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

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

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

1. Spezzjona il-kunjett ta' TYSABRI għall-frak qabel id-dilwazzjoni u l-ghotja. Jekk jiġu osservati l-frak u/jew il-likwidu fil-kunjett mhux bla kulur, ċar għal kemmxejn ikangi, l-kunjett m'għandux jintuża.
2. Uża teknika aseptika meta tipprepara soluzzjoni ta' TYSABRI għall-infuzjoni ġol-vini. Nehhi l-ghatu flip-off mill-kunjett. Dahhal il-labra tas-siringa ġewwa l-kunjett minn ġewwa ċ-ċentru tat-tapp tal-lasktu u iġbed 15 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni.
3. Żid il-15 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni 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. TYSABRI m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali jew dilwenti oħra.
5. Spezzjona il-prodott mediċinali dilwit għall-frak jew tibdil fil-kulur qabel l-ghotja. Tużax jekk tkun bidlet il-kulur jew jekk tara xi frak.
6. Il-prodott mediċinali dilwit għandu jintuża mill-aktar fis possibbli u sa 8 sigħat mid-dilwizzjoni. Jekk il-prodott mediċinali dilwit huwa maħzun f^o2°C - 8°C (tiffriżax), halli is-soluzzjoni tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel l-infuzjoni.
7. Is-soluzzjoni dilwita għandha tiġi infuża ġol-vini fuq perijodu ta' siegħa b'rata ta' madwar 2 ml/minuta.
8. Wara li tintemm l-infuzjoni, laħlaħ il-pajp sejjer għal ġol-vina b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%).
9. Kull kunjett huwa għall-użu ta' darba biss.
10. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.