

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Tyruko 300 mg concentrato per soluzione per infusione natalizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

Insieme a questo foglio illustrativo le verrà consegnata una scheda di allerta per il paziente, che contiene importanti dati di sicurezza che deve conoscere prima e durante il trattamento con Tyruko.

- Conservi questo foglio e la scheda di allerta per il paziente. Potrebbe aver bisogno di leggerli di nuovo. Tenga la scheda di allerta per il paziente con sé durante il trattamento e per sei mesi dopo l'ultima dose di questo medicinale, poiché possono verificarsi effetti indesiderati anche dopo la sospensione del trattamento.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Tyruko e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Tyruko
3. Come viene somministrato Tyruko
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tyruko
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tyruko e a cosa serve

Tyruko viene usato per trattare la sclerosi multipla (SM). Contiene il principio attivo natalizumab. Questo viene denominato anticorpo monoclonale.

La SM provoca un'inflammatione nel cervello che danneggia le cellule nervose. Tale inflammatione si verifica quando i globuli bianchi penetrano nel cervello e nel midollo spinale. Questo medicinale impedisce ai globuli bianchi di raggiungere il cervello. Ciò riduce il danno ai nervi provocato dalla SM.

Sintomi della sclerosi multipla

I sintomi della SM variano da un paziente all'altro e lei potrà presentarne qualcuno oppure non presentarne affatto.

Possono comprendere: problemi nel camminare, una sensazione di intorpidimento al viso, alle braccia o alle gambe, problemi della visione, spossatezza, perdita dell'equilibrio o intontimento, problemi a carico della vescica e dell'intestino, difficoltà nel pensiero e nella concentrazione, depressione, dolori acuti o cronici, problemi sessuali, rigidità e spasmi muscolari. In caso di riacutizzazione dei sintomi, si parla di recidiva (detta anche esacerbazione o attacco). Quando si verifica una recidiva potrà notare che i suoi sintomi progrediscono improvvisamente, nel giro di poche ore, oppure lentamente, nel corso di alcuni giorni. Di norma, poi i sintomi miglioreranno gradualmente (in questo caso si parla di remissione).

Come Tyruko può aiutare

Negli studi, questo medicinale ha ridotto di circa la metà l'aumento della disabilità causata dalla SM, ed ha ridotto, di circa i due terzi, il numero degli attacchi di SM. Durante il trattamento con questo medicinale, potrebbe non notare alcun effetto sulla SM, ma può aiutare ad impedire che la malattia peggiori.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Tyruko

Prima di iniziare il trattamento con questo medicinale, è importante che discuta con il medico dei possibili benefici che potrà avere a seguito del trattamento e i rischi che vi sono associati.

Tyruko non deve esserle somministrato

- Se è **allergico** a natalizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se le è stata **diagnosticata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)**. La PML è una infezione non comune del cervello.
- Se ha un problema serio a carico del **sistema immunitario**. Questo potrebbe essere causato da una malattia (come l'HIV), o da qualche medicinale che sta prendendo, o che ha preso in passato (vedere di seguito).
- Se sta prendendo **medicinali che agiscono sul sistema immunitario**, inclusi alcuni medicinali usati per il trattamento della SM. Questi medicinali non possono essere utilizzati con Tyruko.
- Se **ha un cancro** (a meno che non si tratti di un tipo di cancro della pelle chiamato carcinoma basocellulare).

Avvertenze e precauzioni

Deve discutere con il medico se Tyruko è il trattamento più adatto per lei.

Ciò deve essere fatto prima di iniziare a prendere Tyruko, e quando avrà ricevuto Tyruko per più di 2 anni.

Possibile infezione cerebrale (PML)

Alcune persone che ricevevano questo farmaco (meno di 1 su 100) hanno avuto un'infezione cerebrale non comune denominata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). La PML può provocare grave disabilità o risultare fatale.

- Prima di iniziare il trattamento, **tutti i pazienti saranno sottoposti ad esami del sangue** predisposti dal medico per l'infezione da virus JC. Il virus JC è un virus comune che normalmente non fa ammalare. Tuttavia, la PML è legata ad un aumento del virus JC nel cervello. Il motivo di questo aumento in alcuni pazienti trattati con Tyruko non è chiaro. Prima e durante il trattamento, il medico la sottoporrà ad esami del sangue per verificare se ha anticorpi contro il virus JC, che sono un segno che lei ha un'infezione da virus JC.
- Il medico pianificherà una **risonanza magnetica (RM)** che sarà ripetuta durante il trattamento per escludere la PML.
- **I sintomi della PML** possono essere simili a quelli di una recidiva di SM (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*). È possibile ammalarsi di PML fino a 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Tyruko.
- **Parli con il medico appena possibile** se nota che un peggioramento della SM, se nota qualche sintomo nuovo durante il periodo di trattamento con Tyruko o fino a 6 mesi dopo.

- **Parli con il partner o con coloro che l'assistono** riguardo a cosa bisogna controllare (vedere anche paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*). Alcuni sintomi possono essere difficili da individuare personalmente, come cambiamenti di umore o del comportamento, confusione, difficoltà del linguaggio e di comunicazione. Se sviluppa uno qualsiasi di questi, **potrebbe aver bisogno di ulteriori esami**. Continui a prestare attenzione ai sintomi nei 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Tyruko.
- Conservi la scheda di allerta per il paziente che le ha consegnato il medico. Include queste informazioni. La mostri al partner o a coloro che l'assistono.

Tre elementi possono far aumentare il rischio di PML con Tyruko. Se ha due o più di questi fattori di rischio, il rischio aumenta ulteriormente:

- **se ha anticorpi per il virus JC nel sangue.** Questi sono un segno che il virus si trova nel suo organismo. Lei sarà sottoposto a esame prima e durante il trattamento con Tyruko.
- **Se è stato trattato per lungo tempo con Tyruko,** specialmente se per più di due anni.
- **se ha assunto un medicinale chiamato immunosoppressore** che riduce l'attività del sistema immunitario.

Un'altra condizione, chiamata neuropatia granulare da virus JC (*JC virus granule cell neuronopathy - JCV GCN*) è anche causata dal virus JC e si è verificata in alcuni pazienti trattati con Tyruko. I sintomi della JCV GCN sono simili ai sintomi di PML.

Il medico potrà ripetere il test regolarmente **per chi è a minor rischio di PML**, per valutare che:

- continua a non avere anticorpi anti-virus JC nel sangue
- se ha ricevuto il trattamento per oltre 2 anni, presenta un livello ancora basso di anticorpi anti-virus JC nel sangue.

Se qualcuno si ammala di PML

La PML può essere trattata e il trattamento con Tyruko verrà interrotto. Tuttavia, alcune persone **manifestano una reazione** quando Tyruko viene rimosso dall'organismo. Questa reazione (nota come **IRIS** o sindrome infiammatoria da immunoricostruzione) può provocare un peggioramento delle sue condizioni, incluso un peggioramento della funzionalità cerebrale.

Monitorare l'insorgere di altre infezioni

Alcune infezioni diverse dalla PML possono anch'esse essere serie e possono essere causate da virus, batteri e altre cause.

Parli con un medico o un infermiere se pensa di avere un'infezione (vedere anche paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*).

Alterazioni delle piastrine ematiche

Natalizumab può ridurre la quantità di piastrine, che sono responsabili della coagulazione, nel sangue. Ciò potrebbe provocare una condizione chiamata trombocitopenia (vedere paragrafo 4) che causa l'incapacità del sangue di coagularsi ad una velocità sufficiente ad arrestare i sanguinamenti. Tale condizione può a sua volta causare la comparsa di lividi e altri problemi più gravi quali sanguinamenti eccessivi. Consulti immediatamente un medico se nota la comparsa di lividi non spiegabili, macchie cutanee rosse o viola (dette petecchie), sanguinamento da tagli cutanei che non si ferma o trasuda, sanguinamento gengivale o nasale prolungato, sangue nelle urine o nelle feci, sanguinamento nel bianco degli occhi.

Bambini e adolescenti

Non somministrare il medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali e Tyruko

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- **Non deve** esserle somministrato questo medicinale se sta attualmente prendendo medicinali che agiscono sul **sistema immunitario**, compresi alcuni altri medicinali per il trattamento della SM.
- È possibile che non possa usare questo medicinale se ha preso **in passato** medicinali che agiscono sul sistema immunitario.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

- **Non usi questo medicinale in caso di gravidanza** a meno che non ne abbia parlato con il medico. Informi immediatamente il medico se inizia una gravidanza, se sospetta di essere incinta oppure se intende intraprendere una gravidanza.
- **Non allatti al seno durante il trattamento con Tyruko.** Il medico la aiuterà a decidere se deve smettere di allattare al seno o se interrompere l'uso del medicinale.

Il rischio per il bambino e il beneficio per la madre saranno presi in considerazione dal medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

I capogiri sono un effetto indesiderato molto comune. Se li manifesta, non guidi veicoli e non utilizzi macchinari.

Tyruko contiene sodio

Ogni flaconcino di questo medicinale contiene 2,3 mmol (o 52 mg) di sodio. Dopo la diluizione, il medicinale contiene 17,7 mmol (406 mg) di sodio per dose. Lei deve tenere presente questa informazione se segue una dieta a basso contenuto di sodio.

3. Come viene somministrato Tyruko

L'infusione endovenosa di Tyruko le sarà somministrata da un medico specializzato nel trattamento della SM. Il medico può prescrivere il passaggio diretto da un altro medicinale per la SM a Tyruko, se non vi sono problemi causati dal trattamento precedente.

- Il medico ordinerà un **esame del sangue** per gli anticorpi al virus JC e altri possibili problemi.
- Il medico la sottoporrà a una **RM** che sarà ripetuta durante il trattamento.
- **Per passare da alcuni medicinali per la SM**, il medico può consigliarle di attendere un certo periodo per assicurare che la maggior parte del medicinale precedente sia stata eliminata dall'organismo.
- Per gli adulti, la dose raccomandata è di 300 mg, da somministrare una volta ogni 4 settimane.
- Prima della somministrazione, Tyruko deve essere diluito. Viene somministrato in una vena con una flebo (un'infusione endovenosa), generalmente in un braccio. L'infusione dura circa 1 ora.
- Le informazioni per i medici ed il personale sanitario sulla modalità di preparazione e di somministrazione di questo medicinale sono riportate alla fine di questo foglio illustrativo.

Se interrompe il trattamento con Tyruko

L'assunzione regolare di Tyruko è importante, soprattutto nei primi mesi di trattamento. È importante che prosegua il trattamento fino a quando lei e il medico riteniate che questo le giovi. I pazienti che hanno ricevuto una o due dosi di Tyruko e hanno successivamente interrotto il trattamento per tre mesi o più hanno dimostrato una maggior probabilità di sviluppare una reazione allergica se il trattamento viene ripreso.

Controllo delle reazioni allergiche

Alcuni pazienti hanno manifestato una reazione allergica verso questo medicinale. Il medico potrà controllare eventuali reazioni allergiche che si possono manifestare durante l'infusione e nell'ora successiva. Vedere anche il paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*.

Se dimentica di prendere Tyruko

Se salta la dose abituale di Tyruko, si metta d'accordo con il medico per riceverla il più presto possibile. Successivamente dovrà continuare a ricevere la dose di Tyruko ogni 4 settimane.

Tyruko funzionerà sempre?

In qualche paziente trattato con Tyruko, con il passare del tempo le difese naturali dell'organismo possono impedire che il medicinale agisca correttamente. Il medico potrà stabilire se questo medicinale non agisce come dovrebbe mediante esami del sangue e, se necessario, sospenderà il trattamento.

Per ulteriori informazioni sull'uso di Tyruko, si rivolga al medico. Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente quanto riportato in questo foglio o le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se nota quanto segue

Segni di un'infezione cerebrale grave:

- cambiamenti nella personalità e nel comportamento quali confusione, delirium (stato confusionale) o perdita di coscienza,
- crisi epilettiche (convulsioni),
- mal di testa,
- nausea/vomito,
- rigidità del collo,
- estrema sensibilità alla luce intensa,
- febbre,
- eruzione cutanea (in qualsiasi parte del corpo).

Tali sintomi possono essere causati da un'infezione del cervello (*encefalite oppure PML*) o del suo strato di rivestimento (*meningite*).

Segni di altre infezioni gravi:

- febbre inspiegabile
- grave diarrea
- respiro corto
- capogiri prolungati
- mal di testa
- perdita di peso
- apatia

- compromissione della vista
- dolore o arrossamento di uno o di entrambi gli occhi

Segni di una reazione allergica

- eruzione cutanea (*orticaria*)
- gonfiore al viso, alle labbra o della lingua
- difficoltà respiratoria
- dolore o malessere al torace
- aumento o diminuzione della pressione sanguigna (che sarà notata dal medico o dall'infermiere se la pressione sanguigna è tenuta sotto controllo).

Questi sono più probabili durante o subito dopo l'infusione.

Segni di un possibile problema al fegato:

- ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi
- urine di colore scuro insolito
- esami di funzionalità epatica anomali

Parli immediatamente con un medico o un infermiere se manifesta uno degli effetti indesiderati sopra elencati o se pensa di avere un'infezione. **Mostri la sua scheda di allerta per il paziente** e questo foglio illustrativo a qualsiasi medico o infermiere che si occupa del suo trattamento, non solo al suo neurologo.

Altri effetti indesiderati

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- infezione delle vie urinarie
- mal di gola e ipersecrezione o congestione nasale
- mal di testa
- capogiri
- sensazione di vomito imminente (nausea)
- dolori alle articolazioni
- stanchezza
- capogiri, sensazione di vomito imminente (nausea), sensazione di prurito e brividi durante o subito dopo l'infusione

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- anemia (diminuzione dei globuli rossi che può rendere la pelle pallida e farla sentire senza fiato o senza energia)
- allergia (*ipersensibilità*)
- brividi di freddo
- orticaria
- sensazione di malessere (*vomito*)
- febbre
- respirazione difficoltosa (dispnea)
- rossore del viso e del corpo (rossore)
- infezione erpetica
- fastidio nel posto in cui ha fatto l'infusione. Potrebbe manifestare lividura, arrossamento, dolore, prurito o gonfiore

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- allergia grave (reazione anafilattica)
- leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)
- disturbo infiammatorio dopo l'interruzione del medicinale
- gonfiore della faccia

- aumento del numero di globuli bianchi (*eosinofilia*)
- riduzione delle piastrine nel sangue
- comparsa di lividi con facilità (porpora)

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1000):

- infezione erpetica nell'occhio
- grave anemia (diminuzione dei globuli rossi che può rendere la pelle pallida e farla sentire senza fiato o privo di energia).
- grave gonfiore sotto la pelle
- alti livelli di bilirubina nel sangue (*iperbilirubinemia*) che possono causare sintomi come ingiallimento degli occhi o della pelle, febbre e stanchezza

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- infezioni insolite (le cosiddette "*infezioni opportunistiche*")
- danni al fegato

Si rivolga al medico al più presto possibile se pensa di avere un'infezione.

Troverà queste informazioni anche sulla scheda di allerta per il paziente che le ha dato il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tyruko

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Flaconcino integro:

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Soluzione diluita:

Dopo la diluizione, si raccomanda l'uso immediato. Se non utilizzata immediatamente, la soluzione diluita deve essere conservata ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e somministrata entro 24 ore dalla diluizione.

Non usi questo medicinale se nota particelle nel liquido e/o se il liquido nel flaconcino presenta un'alterazione nel colore.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tyruko

Il principio attivo è natalizumab. Ogni flaconcino da 15 mL di concentrato contiene 300 mg di natalizumab (20 mg/mL). Dopo la diluizione, la soluzione per infusione contiene all'incirca 2,6 mg/mL di natalizumab.

Gli altri componenti sono:
sodio cloruro (vedere paragrafo 2 'Tyruko contiene sodio')
istidina
istidina monocloridrato
polisorbato 80 (E 433)
acqua per preparazioni iniettabili

Descrizione dell'aspetto di Tyruko e contenuto della confezione

Tyruko è una soluzione incolore, da limpida a leggermente opalescente (concentrato sterile).
Ogni scatola contiene un flaconcino di vetro.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

Produttore

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spagna

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato .

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

1. Prima della diluizione e della somministrazione, ispezionare il flaconcino di Tyruko per verificare l'assenza di particelle. In caso di presenza di particelle e/o se il liquido nel flaconcino non appare incolore, da limpido a leggermente opalescente, il flaconcino non deve essere utilizzato.
2. Utilizzare una tecnica asettica per la preparazione del medicinale. Rimuovere la capsula flip-top dal flaconcino. Inserire l'ago della siringa nel flaconcino attraverso il centro del tappo di gomma e prelevare 15 mL di concentrato per soluzione per infusione.
3. Aggiungere i 15 mL di concentrato per soluzione per infusione a 100 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per uso iniettabile. Capovolgere delicatamente la soluzione per miscelare completamente. Non agitare.
4. Tyruko non deve essere miscelato con altri medicinali o diluenti.

5. Prima della somministrazione ispezionare visivamente il prodotto diluito per verificare l'assenza di particelle e di alterazione del colore. Non utilizzare il medicinale se appare di colore alterato o in caso di presenza di particelle sospese.
6. Il medicinale diluito deve essere utilizzato al più presto possibile ed entro 24 ore dalla diluizione. Se il medicinale diluito viene conservato ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (non congelare), riportare la soluzione a temperatura ambiente prima dell'infusione.
7. La soluzione diluita deve essere infusa per via endovenosa nell'arco di 1 ora, ad una velocità di circa 2 mL al minuto.
8. Dopo il completamento dell'infusione, lavare la linea endovenosa con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per uso iniettabile.
9. Ciascun flaconcino è monouso.
10. Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.
11. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.