

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tysabri 300 mg concentrado para solução para perfusão

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada ml de concentrado contém 20 mg de natalizumab.

Quando diluída (ver secção 6.6), a solução para perfusão contém aproximadamente 2,6 mg por ml de natalizumab.

Natalizumab é um anticorpo recombinante humanizado da anti- $\alpha$ 4-integrina, produzido numa linhagem celular de murinos por meio de tecnologia ADN recombinante.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 2,3 mmol (ou 52 mg) de sódio (ver secção 4.4 para mais informações).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Concentrado para solução para perfusão.

Solução incolor, transparente a ligeiramente opalescente.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tysabri é indicado como terapêutica única modificadora da doença em adultos com esclerose múltipla surto-remissão (EMSR) muito ativa para os seguintes grupos de doentes:

- Doentes com elevada atividade da doença apesar de um regime de tratamento completo e adequado com, pelo menos, uma terapêutica modificadora da doença (TMD) (para obter informação sobre as exceções e períodos de eliminação ver secções 4.4 e 5.1).

ou

- Doentes com EMSR grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais surtos incapacitantes no espaço de um ano e com 1 ou mais lesões captantes de gadolínio na Ressonância Magnética (RM) crânioencefálica ou um aumento significativo da carga de lesões T2 comparativamente com uma RM anterior recente.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

A terapêutica deve ser iniciada e supervisionada continuamente por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento de doenças do foro neurológico, em centros com acesso atempado a RM.

Tem de se dar aos doentes tratados com este medicamento o cartão de advertência ao doente e informá-los sobre os riscos do medicamento (consultar também o folheto informativo). Depois de 2 anos de tratamento, os doentes devem ser novamente informados acerca dos riscos, especialmente

acerca do risco aumentado de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), e devem ser instruídos, juntamente com os seus prestadores de cuidados de saúde, sobre os sinais e sintomas precoces de LMP.

Devem estar disponíveis recursos para o tratamento de reações de hipersensibilidade bem como o acesso a imagens por RM.

É possível que alguns doentes tenham sido expostos a medicamentos imunossupressores (por exemplo mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina). Estes medicamentos têm o efeito potencial de provocar uma reação de imunossupressão prolongada, mesmo depois de ter sido suspenso o tratamento. Por este motivo, antes de iniciar o tratamento, o médico tem de confirmar se os doentes em questão não se encontram imunocomprometidos (ver secção 4.4).

### Posologia

Tysabri 300 mg é administrado sob a forma de perfusão intravenosa uma vez de 4 em 4 semanas.

A continuação da terapêutica tem de ser cuidadosamente reconsiderada em doentes que não apresentem indícios de benefício com o tratamento passado 6 meses.

Os dados relativos à segurança e eficácia de natalizumab ao fim de 2 anos foram gerados a partir de estudos controlados em dupla ocultação. Ao fim de 2 anos, a continuação do tratamento deve apenas ser considerada após uma reavaliação do potencial benefício-risco. Os doentes devem voltar a ser informados acerca dos fatores de risco de LMP, da duração provável do tratamento, da utilização de imunossupressores antes de lhes ser administrado o medicamento e da presença de anticorpos antivírus John Cunningham (JCV) (ver secção 4.4).

### Readministração

Não foi estabelecida a eficácia da readministração, para questões de segurança (ver secção 4.4).

### Populações especiais

#### Idosos

Este medicamento não é recomendado para utilização em doentes com idade superior a 65 anos devido à falta de dados nesta população.

#### *Compromisso renal e hepático*

Não foram realizados estudos para examinar os efeitos do compromisso hepático ou renal.

O mecanismo de eliminação e os resultados da farmacocinética da população sugerem que não será necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ou renal.

#### População pediátrica

A segurança e eficácia deste medicamento em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1.

### Modo de administração

Este medicamento destina-se a utilização por via intravenosa.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração (ver secção 6.6).

Após a diluição (ver secção 6.6), a perfusão deve ser administrada ao longo de, aproximadamente, 1 hora e os doentes devem ser mantidos em observação, relativamente a sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade durante a perfusão e durante 1 hora após a conclusão da perfusão.

Após as primeiras 12 doses intravenosas de Tysabri, os doentes devem continuar a ser observados durante a perfusão. Se os doentes não tiverem experienciado quaisquer reações à perfusão, o tempo de observação pós-dose poderá ser reduzido ou removido de acordo com o parecer clínico.

Os doentes que reiniciam o tratamento com natalizumab após uma pausa de tratamento  $\geq 6$  meses devem ser observados durante a perfusão e durante 1 hora após a conclusão da perfusão para a deteção de sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade durante as primeiras 12 perfusões intravenosas após reiniciar a terapêutica.

Tysabri 300 mg concentrado para solução para perfusão não pode ser administrado como injeção em bólus.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).

Os doentes que apresentam maior risco de manifestação de infeções oportunistas, incluindo doentes imunocomprometidos (incluindo aqueles que estão atualmente a ser tratados com medicamentos imunossuppressores ou aqueles imunocomprometidos por terapêuticas anteriores) (ver secções 4.4 e 4.8).

Combinação com outras TMDs.

Neoplasias ativas conhecidas, exceto no caso de doentes com carcinoma das células basais cutâneas.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

#### Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

A utilização deste medicamento tem sido associada a um risco aumentado de LMP, uma infeção oportunista causada pelo vírus JC, que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Devido a este risco aumentado de desenvolver LMP, os benefícios e riscos do tratamento devem ser reconsiderados individualmente pelo médico especialista e pelo doente; os doentes têm que ser monitorizados a intervalos regulares durante o tratamento, e devem ser instruídos, juntamente com os seus cuidadores sobre os sinais e sintomas precoces de LMP. O vírus JC também causa neuropatia de células granulares (NCG) que foi notificada em doentes tratados com este medicamento. Os sintomas de NCG causada por JCV são semelhantes aos sintomas de LMP (ou seja, síndrome cerebelar).

Os seguintes fatores de risco estão associados a um aumento do risco de LMP:

- A presença de anticorpos anti-JCV.
- Duração do tratamento, especialmente para além de 2 anos. Após 2 anos todos os doentes devem voltar a ser informados sobre o risco de LMP com o medicamento.
- Utilização de imunossuppressores antes de receberem o medicamento.

Os doentes com resultado positivo para anticorpos anti-JCV têm um risco acrescido de desenvolver LMP em comparação com os doentes com resultado negativo para anticorpos anti-JCV. Os doentes que têm os três fatores de risco de LMP (isto é, apresentam um resultado positivo para anticorpos anti-JCV e têm mais de 2 anos de tratamento com este medicamento e receberam anteriormente terapêutica imunossupressora) têm um risco significativamente maior de sofrer LMP.

Em doentes tratados com natalizumab com anticorpos anti-JCV positivos que não utilizaram imunossupressores anteriormente, o nível de resposta aos anticorpos anti-JCV (índice) está associado ao nível de risco para LMP.

Em doentes com anticorpos anti-JCV positivos, a extensão do intervalo de dose de Tysabri (intervalo posológico médio de aproximadamente 6 semanas) sugere estar associada a um menor risco de LMP em comparação com a posologia aprovada. Caso seja utilizada a extensão do intervalo de dose, recomenda-se precaução porque a eficácia da extensão do intervalo de dose não está estabelecida e o perfil benefício-risco associado é atualmente desconhecido (ver secção 5.1). Para mais informação consulte as Informações para o Médico e Orientações de Tratamento.

Nos doentes considerados de alto risco, este tratamento só deverá ser continuado se os benefícios superarem os riscos. Para a estimativa do risco de LMP nos diferentes subgrupos de doentes, é necessário consultar as Informações para o Médico e Orientações de Tratamento.

#### Teste de anticorpos anti-JCV

O teste aos anticorpos anti-JCV fornece informações de suporte para a estratificação do risco do tratamento com este medicamento. Recomenda-se o teste de anticorpos anti-JCV no soro antes do início da terapêutica ou em doentes a fazer tratamento com este medicamento e em relação aos quais se desconhece o estado dos anticorpos. Os doentes negativos para anticorpos anti-JCV podem ainda continuar em risco de LMP por outras razões, como uma nova infeção por JCV, uma situação de anticorpos flutuantes ou um resultado de teste falso negativo. Deve repetir-se o teste a cada 6 meses em doentes com resultados negativos para anticorpos anti-JCV. Recomenda-se a repetição do teste em doentes com índice baixo sem história de utilização prévia de imunossupressores, a cada 6 meses, assim que tiverem atingido o ponto de tratamento de 2 anos.

O teste (ELISA) de anticorpos anti-JCV não deve ser utilizado para diagnosticar a LMP. A utilização de plasmaferese/troca de plasma (PLEX) ou de imunoglobulina para utilização intravenosa (IgIV) pode afetar a interpretação adequada do teste de anticorpos anti-JCV no soro. Os doentes não devem ser testados para anticorpos anti-JCV no período de 2 semanas após PLEX devido à remoção de anticorpos do soro, ou no período de 6 meses após a IgIV (ou seja, 6 meses = 5x semivida para as imunoglobulinas).

Para mais informações sobre os testes de anticorpos anti-JCV, por favor, consultar as Informações para o Médico e Orientações de Tratamento.

#### Avaliação de LMP através de RM

Antes de iniciar o tratamento com este medicamento, deve estar disponível uma RM recente (normalmente com 3 meses) como ponto de referência, que deve ser repetida, pelo menos, anualmente. Para doentes em maior risco de LMP devem ser consideradas RMs mais frequentes (por exemplo, em intervalos de 3 ou 6 meses) utilizando um protocolo resumido. Isto inclui:

- Doentes com os três fatores de risco para LMP (ou seja, são positivos para anticorpos anti-JCV, receberam tratamento com este medicamento por um período superior a 2 anos, e terapêutica anterior com imunossupressores),

ou

- Doentes com um índice elevado de anticorpos anti-JCV que receberam tratamento com este medicamento por um período superior a 2 anos e sem história prévia de terapêutica imunossupressora.

A evidência atual sugere que o risco de LMP é baixo, para um índice igual ou inferior a 0,9 e aumenta substancialmente para valores superiores a 1,5 para doentes que foram tratados com este medicamento por períodos superiores a 2 anos (para mais informação ver as Informações para o Médico e Orientações de Tratamento).

Não foram efetuados estudos para avaliar a eficácia e a segurança de natalizumab em doentes transferidos de TMDs com um efeito imunossupressor. Desconhece-se se os doentes que passam destas terapêuticas para este tratamento apresentam um risco aumentado de LMP; desta forma, estes doentes devem ser monitorizados mais frequentemente (ou seja, de forma semelhante aos doentes que passam de imunossupressores para natalizumab).

A LMP deve ser considerada como um diagnóstico diferencial em qualquer doente com EM a tomar Tysabri que apresente sintomas neurológicos e/ou novas lesões cerebrais na RM. Registaram-se casos de LMP assintomática, com base na RM e DNA positivo para JCV no líquido cefalorraquidiano.

Os médicos devem consultar as Informações para o Médico e Orientações de Tratamento para mais informação sobre a gestão de risco de LMP em doentes tratados com natalizumab.

**Se se suspeitar de LMP ou NCG por JCV, tem de se suspender o tratamento até se excluir a presença de LMP.**

O clínico deve avaliar o doente de modo a determinar se os sintomas são indicativos de disfunção neurológica e, se assim for, se estes sintomas são típicos de esclerose múltipla (EM) ou possivelmente sugestivos de LMP ou NCG por JCV. Se existir qualquer dúvida, deve considerar-se o recurso a uma avaliação mais profunda, incluindo exame para obtenção de imagens por RM, de preferência com contraste, (para comparação com a RM inicial anterior ao tratamento), análise do líquido cefalorraquidiano para deteção de ADN viral JC e repetição das avaliações neurológicas, conforme descrito nas Informações para o Médico e Orientações de Tratamento (ver Orientações educacionais). Assim que o clínico tiver excluído a hipótese de se tratar de LMP e/ou NCG por JCV (se necessário, repetindo as investigações clínicas, por imagiologia e/ou laboratoriais, se continuar a existir suspeita clínica), pode retomar-se a administração.

O médico deve estar particularmente atento a sintomas que possam sugerir LMP ou NCG por JCV que o doente poderá não notar (por exemplo, sintomas cognitivos, psiquiátricos ou síndrome cerebelar). Os doentes devem também ser aconselhados no sentido de avisarem o seu parceiro, ou cuidador, sobre o seu tratamento, dado que estes poderão notar sintomas dos quais o doente não tem consciência.

Foi notificada LMP após a descontinuação deste medicamento em doentes que não apresentaram resultados sugestivos de LMP no momento da descontinuação. Os doentes e os médicos devem continuar a seguir o mesmo protocolo de monitorização e permanecer - alertas quanto a quaisquer sinais ou sintomas que possam sugerir LMP, durante cerca de 6 meses após a descontinuação de TYSABRI.

Se o doente desenvolver LMP, a administração de natalizumab tem de ser definitivamente suspensa.

Na sequência de reconstituição do sistema imunológico em doentes imunocomprometidos com LMP, observou-se melhoria do estado.

Com base numa análise retrospectiva dos doentes tratados com natalizumab desde a sua aprovação, não foi observada qualquer diferença na sobrevida de 2 anos após o diagnóstico de LMP entre os doentes que receberam PLEX e aqueles que não receberam. Para outras considerações sobre a gestão da LMP, ver as Informações para o Médico e Orientações de Tratamento.

## LMP e IRIS (síndrome inflamatória de reconstituição da função imunitária)

A IRIS ocorre em quase todos os doentes com LMP tratados com este medicamento depois da retirada ou remoção do medicamento. Pensa-se que a IRIS é o resultado da restauração da função imunitária em doentes com LMP, o que pode levar a complicações neurológicas graves e pode ser fatal. Deverá ser feita monitorização quanto ao desenvolvimento de IRIS, assim como deve ser instituído o tratamento adequado da inflamação associada durante a recuperação da LMP (consultar Informações para o Médico e Orientações de Tratamento para obter mais informações).

## Infeções incluindo outras infeções oportunistas

Foram referidas outras infeções oportunistas com a utilização deste medicamento, principalmente em doentes com doença de Crohn que se encontravam imunocomprometidos ou nos quais existia uma comorbilidade significativa. No entanto, não é possível excluir atualmente um risco aumentado de aparecimento de outras infeções oportunistas com a utilização do medicamento em doentes que não apresentem este tipo de comorbilidades. Foram igualmente detetadas infeções oportunistas em doentes com EM tratados em monoterapêutica com este medicamento (ver secção 4.8).

Este medicamento aumenta o risco de desenvolver encefalite e meningite causadas pelos vírus herpes simplex e varicela zoster. Em doentes com esclerose múltipla a receber o tratamento, no contexto de pós-comercialização, foram notificados casos graves, que colocam a vida em risco, e por vezes fatais (ver secção 4.8). Se ocorrer encefalite ou meningite herpéticas, o medicamento deve ser suspenso e deve ser administrado o tratamento adequado para a encefalite ou meningite herpéticas.

A necrose aguda da retina (NAR) é uma infeção viral fulminante rara da retina causada pela família do vírus herpes (por ex. varicela zoster). A NAR foi observada em doentes tratados com este medicamento, e pode potencialmente provocar cegueira. Os doentes que apresentem sintomas oculares, tais como acuidade visual diminuída, vermelhidão e dor ocular devem ser encaminhados para um rastreio da retina para NAR. Após o diagnóstico clínico de NAR, deve ser considerada a interrupção deste medicamento nestes doentes.

Quando prescrevem este medicamento, os médicos devem estar cientes da possibilidade de ocorrência de outras infeções oportunistas durante a terapêutica, devendo incluí-las no diagnóstico diferencial de infeções que ocorrem em doentes tratados com natalizumab. Caso haja suspeita de uma infeção oportunista, o tratamento deve ser suspenso até se excluir a presença dessas infeções através de outras avaliações.

Se um doente que está a ser tratado com este medicamento desenvolver uma infeção oportunista, o tratamento com o medicamento deve ser definitivamente suspenso.

## Orientações educacionais

Todos os médicos que pretendam prescrever o medicamento têm que se familiarizar com as Informações para o Médico e Orientações de Tratamento.

Os médicos devem abordar com o doente o tema dos benefícios e riscos que a terapêutica com natalizumab pode proporcionar, fornecendo-lhe um cartão de Advertência ao Doente. Os doentes devem ser instruídos para que, caso desenvolvam qualquer infeção, informem o seu médico que estão a ser tratados com este medicamento.

Os médicos devem aconselhar os doentes acerca da importância de fazer as doses ininterruptamente, particularmente nos primeiros meses do tratamento (ver hipersensibilidade).

## Hipersensibilidade

Têm sido associadas a este medicamento reações de hipersensibilidade, incluindo reações sistêmicas graves (ver secção 4.8). Estas reações ocorreram, geralmente, durante a perfusão ou até 1 hora após a conclusão da perfusão. O risco de hipersensibilidade era maior nas primeiras perfusões e em doentes novamente expostos ao tratamento após uma breve exposição inicial (uma ou duas perfusões) e um período alargado (três meses ou mais) sem tratamento. Contudo, o risco de reações de hipersensibilidade deve ser considerado em cada perfusão administrada.

Os doentes devem ser mantidos em observação durante a perfusão e na hora seguinte à conclusão da mesma (ver secção 4.8). Devem estar disponíveis recursos para o tratamento de reações de hipersensibilidade.

Este medicamento deve ser descontinuado e deve ser iniciada a terapêutica apropriada aos primeiros sintomas ou sinais de hipersensibilidade.

Os doentes que tiverem sofrido uma reação de hipersensibilidade têm de descontinuar definitivamente o tratamento com natalizumab.

## Tratamento concomitante com imunossupressores

A segurança e a eficácia deste medicamento em combinação com outras terapêuticas imunossupressoras e antineoplásicas não foram totalmente estabelecidas. A utilização concomitante destes produtos com este medicamento pode aumentar o risco de infeções, incluindo infeções oportunistas, pelo que é contraindicado (ver secção 4.3).

Em ensaios clínicos de EM de fase 3, o tratamento concomitante de surtos com um regime de curta duração com corticosteroides não esteve associado a um aumento da taxa de infeções. Pode recorrer-se a regimes curtos com corticosteroides em combinação com este medicamento.

## Tratamento anterior com terapêuticas imunossupressoras ou imunomoduladoras

Os doentes com uma história de tratamento com medicamentos imunossupressores apresentam um risco aumentado de LMP.

Não foram efetuados estudos para avaliar a eficácia e a segurança deste medicamento em doentes transferidos de TMDs com um efeito imunossupressor. Desconhece-se se os doentes que passam destas terapêuticas para este medicamento apresentam um risco aumentado de LMP; desta forma, estes doentes devem ser monitorizados mais frequentemente (ou seja, de forma semelhante aos doentes que passam de imunossupressores para este medicamento, ver Avaliação de LMP através de RM).

Deve tomar-se especial cuidado com doentes que foram tratados previamente com imunossupressores, de modo a dar tempo suficiente para a recuperação da função imunitária. Os médicos têm de avaliar cada caso individualmente, de modo a determinar se existem indícios de um estado imunocomprometido antes de iniciar o tratamento (ver secção 4.3).

Ao transferir doentes de outra TMD para este medicamento, a semivida e o mecanismo de ação da outra terapêutica têm de ser considerados, de modo a evitar um efeito imunitário aditivo, minimizando simultaneamente o risco de reativação da doença. Recomenda-se um hemograma completo (incluindo linfócitos) antes de se iniciar o tratamento para assegurar que os efeitos imunitários da terapêutica anterior (ou seja, citopenia) se resolveram.

Os doentes podem ser transferidos diretamente de interferão beta ou acetato de glatirâmero para natalizumab desde que não existam sinais de anomalias importantes relacionadas com o tratamento, por exemplo, neutropenia e linfopenia.

Ao passar do tratamento com fumarato de dimetilo, o período de eliminação deve ser suficiente para recuperação da contagem linfocitária antes de se iniciar o tratamento.



Após a descontinuação de fingolimod, a contagem linfocitária regressa progressivamente ao intervalo normal no período de 1 a 2 meses após interromper a terapêutica. O período de eliminação deve ser o suficiente para recuperação da contagem linfocitária antes de se iniciar o tratamento.

A teriflunomida é eliminada lentamente do plasma. Sem um procedimento de eliminação acelerado, a depuração da teriflunomida do plasma pode demorar entre vários meses até 2 anos. Recomenda-se um procedimento de eliminação acelerado conforme definido no Resumo das Características do Medicamento da Teriflunomida ou, alternativamente, o período de eliminação não deve ser inferior a 3,5 meses. É necessária precaução no que diz respeito a potenciais efeitos imunitários concomitantes ao transferir doentes de teriflunomida para este medicamento.

O alemtuzumab tem efeitos imunossupressores profundos prolongados. Uma vez que se desconhece a duração real destes efeitos, não se recomenda iniciar tratamento com este medicamento após tratamento com alemtuzumab, a menos que os benefícios superem claramente os riscos para cada doente.

### Imunogenicidade

Exacerbações da doença ou acontecimentos relacionados com a perfusão podem indicar o desenvolvimento de anticorpos contra o natalizumab. Em tais casos, a presença de anticorpos deve ser avaliada. Caso estes permaneçam positivos num teste de confirmação após pelo menos 6 semanas, o tratamento deve ser interrompido, visto que a presença de anticorpos persistentes está associada a uma diminuição substancial da eficácia deste medicamento e a um aumento da incidência de reações de hipersensibilidade (ver secção 4.8).

Visto que os doentes que tenham sido submetidos a uma breve exposição inicial a este medicamento e estando durante um período alargado sem tratamento possuem um maior risco de desenvolver anticorpos anti-natalizumab e/ou hipersensibilidade após administração de nova dose, deve ser avaliada a presença de anticorpos e, caso estes permaneçam positivos num teste de confirmação após pelo menos 6 semanas, o doente não deve receber mais tratamento com natalizumab (ver secção 5.1).

### Efeitos hepáticos

Durante a fase de pós-comercialização (ver secção 4.8), foram notificadas reações adversas graves espontâneas de lesões hepáticas. Estas lesões podem ocorrer em qualquer altura durante o tratamento, mesmo após a primeira administração. Nalguns casos, a reação reincidiu aquando da reintrodução do tratamento. Nalguns doentes com uma história médica de provas hepáticas anormais, verificou-se uma exacerbação da prova hepática anormal, durante o tratamento. Os doentes devem ser monitorizados de modo adequado, quanto a um compromisso da função hepática, e serem informados de que devem contactar o seu médico em caso de sinais e sintomas que possam indicar a ocorrência de lesão do fígado, como a icterícia e os vómitos. Nos casos de lesão significativa do fígado, a toma deste medicamento deve ser interrompida.

### Trombocitopenia

Foram notificados casos de trombocitopenia, incluindo púrpura trombocitopénica imune (PTI), com a utilização de natalizumab. O atraso no diagnóstico e no tratamento da trombocitopenia pode resultar em sequelas graves e potencialmente fatais. Os doentes devem ser instruídos para entrarem em contacto imediatamente com o seu médico caso tenham sinais de hemorragia prolongada ou fora do normal, petéquias, ou contusão espontânea. Caso seja identificada trombocitopenia, a descontinuação de TYSABRI deve ser considerada.

### Interromper a terapêutica

Se for tomada uma decisão de interromper o tratamento com natalizumab, o médico precisa de estar ciente de que natalizumab se mantém na corrente sanguínea, e possui efeitos farmacodinâmicos (por

exemplo aumento da contagem de linfócitos) durante cerca de 12 semanas após a última dose. O início de outras terapêuticas durante este intervalo resultará numa exposição concomitante ao natalizumab. No caso de medicamentos como os interferões e o acetato de glatirâmico, a exposição concomitante com esta duração não esteve associada a riscos de segurança nos ensaios clínicos. Não se encontram disponíveis dados de doentes com EM relativamente à exposição concomitante com medicamentos imunossuppressores. A utilização destes medicamentos pouco tempo depois da suspensão do tratamento com natalizumab pode dar origem a um efeito cumulativo de imunossupressão. Isto deve ser cuidadosamente considerado caso a caso, e poderá ser apropriado um período de eliminação do natalizumab. Nos ensaios clínicos, o recurso a ciclos curtos de esteroides utilizados para o tratamento de surtos não esteve associado a um aumento das infeções.

#### Teor de sódio

Antes da diluição, este medicamento contém 52 mg de sódio por frasco para injetáveis de medicamento, equivalente a 2,6% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Natalizumab é contraindicado em combinação com outras TMDs (ver secção 4.3).

#### Imunizações

Num estudo aberto aleatorizado de 60 doentes com surtos de EM não houve diferença significativa na resposta imunitária humoral a um antigénio de repetição (toxóide tetânico) e foi observada apenas uma resposta imunitária humoral ligeiramente mais lenta e reduzida a um neoantigénio (hemocianina da lapa) em doentes tratados com este medicamento durante 6 meses em comparação com um grupo de controlo não tratado. Não foram estudadas vacinas vivas.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar

Se uma mulher engravidar enquanto está a tomar este medicamento, deve considerar-se a hipótese de descontinuação. A avaliação do benefício-risco da utilização deste medicamento durante a gravidez deve ter em consideração a condição clínica da doente e o possível regresso da atividade da doença após a interrupção do medicamento.

#### Gravidez

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver 5.3).

Dados de estudos clínicos, de um registo prospetivo de gravidez, dos casos pós-comercialização e da literatura disponível não sugerem um efeito da exposição a natalizumab no desfecho da gravidez.

O registo prospetivo completo de gravidez com Tysabri continha 355 gravidezes com resultados disponíveis. Ocorreram 316 nascimentos de nados-vivos, 29 dos quais foram notificados com malformações. Dezasseis dos 29 foram classificadas como malformações graves. A taxa de malformações corresponde à taxa de malformações notificadas em outros registos de gravidez em doentes com EM. Não existe evidência de um padrão específico de malformações com este medicamento.

Não há estudos adequados e bem-controlados de terapêutica com natalizumab em mulheres grávidas.

No contexto de pós-comercialização, foram notificados casos de trombocitopenia em crianças que nasceram de mulheres expostas a natalizumab durante a gravidez. É recomendada a monitorização do

número de plaquetas em recém-nascidos que nasceram de mulheres expostas a natalizumab durante a gravidez.

Este medicamento deve ser utilizado durante a gravidez apenas se claramente necessário. Se uma mulher engravidar enquanto estiver a receber natalizumab, deve ser considerada a descontinuação de natalizumab.

#### Amamentação

Natalizumab é excretado no leite materno. O efeito de natalizumab em recém-nascidos/bebês é desconhecido. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com natalizumab.

#### Fertilidade

Num dos estudos, foram observadas reduções na fertilidade da fêmea cobaia quando se utilizaram doses superiores à dose humana; natalizumab não teve qualquer efeito sobre a fertilidade masculina. Considera-se improvável que o natalizumab afete o desempenho da fertilidade no ser humano na sequência da dose máxima recomendada.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Tysabri sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Podem ocorrer tonturas após a administração deste medicamento (ver secção 4.8).

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

Em ensaios controlados por placebo realizados em 1.617 doentes com EM tratados com natalizumab durante um máximo de 2 anos (placebo: 1.135), ocorreram efeitos adversos que levaram à interrupção da terapêutica em 5,8% dos doentes tratados com natalizumab (placebo: 4,8%). Ao longo dos 2 anos de duração dos estudos, 43,5% dos doentes tratados com natalizumab referiram reações adversas ao medicamento (placebo: 39,6%).

Em ensaios clínicos com 6.786 doentes tratados com natalizumab (perfusão intravenosa e injeção subcutânea), as reações adversas mais frequentes foram cefaleias (32%), nasofaringite (27%), fadiga (23%), infeção do trato urinário (16%), náuseas (15%), artralgia (14%) e tonturas (11%) associadas com a administração de natalizumab.

#### Lista tabelar de reações adversas

Estão apresentadas abaixo na Tabela 1 as reações adversas decorrentes de estudos clínicos, estudos de segurança pós-autorização e relatórios espontâneos. No âmbito das classes de sistemas de órgãos, estão indicadas nas seguintes categorias: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Muito raras ( $< 1/10.000$ ); Desconhecidas (não podem ser previstas com base nos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1: Reações adversas**

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Frequência das reações adversas				
	<i>Muito frequentes</i>	<i>Frequentes</i>	<i>Pouco frequentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Desconhecidas</i>
<i>Infeções e infestações</i>	Nasofaringite Infeção do trato urinário	Infeção por herpes	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	Herpes oftalmológico	Meningoencefalite herpética Neuropatia das células granulosas do vírus JC

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Frequência das reações adversas				
	<i>Muito frequentes</i>	<i>Frequentes</i>	<i>Pouco frequentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Desconhecidas</i>
					Retinopatia herpética necrotizante
<i>Doenças do sistema imunitário</i>		Hipersensibilidade	Reação anafilática Síndrome inflamatório de reconstituição imunitária		
<i>Doenças do sistema sanguíneo e linfático</i>		Anemia	Eosinofilia	Anemia hemolítica Glóbulos vermelhos nucleados	
<i>Doenças hepatobiliares</i>				Hiperbilirubinemia	Lesões hepáticas
<i>Pesquisas</i>		Aumento da enzima hepática Anticorpo específico do medicamento presente			
<i>Lesões, intoxicações e complicações procedimentais</i>	Reação relacionada com a perfusão				
<i>Perturbações respiratórias, torácicas e mediastinais</i>		Dispneia			
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Náuseas	Vômitos			
<i>Doenças gerais e alterações no local de administração</i>	Fadiga	Pirexia Arrepios Reação no local da perfusão Reação no local da injeção	Edema facial		
<i>Doenças da pele e do tecido subcutâneo</i>		Prurido Erupção cutânea Urticária		Angioedema	
<i>Doenças vasculares</i>		Ruborização			
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Tonturas Cefaleias				
<i>Doenças musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo</i>	Artralgia				

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### Reações relacionadas com a perfusão (RRP)

Em ensaios clínicos controlados, com duração de 2 anos, realizados em doentes com EM, um efeito relacionado com a perfusão foi definido como acontecimento adverso que ocorre durante a perfusão ou no período de 1 hora a seguir à conclusão da mesma. Estes ocorreram em 23,1% dos doentes com

EM tratados com natalizumab (placebo: 18,7%). Os efeitos referidos mais frequentemente com natalizumab do que com placebo incluíram tonturas, náuseas, urticária e arrepios.

### Reações de hipersensibilidade

Em ensaios clínicos controlados, com duração de 2 anos, realizados em doentes com EM, ocorreram reações de hipersensibilidade num máximo de 4% dos doentes. Ocorreram reações anafiláticas/anafilactoides em menos de 1% dos doentes a receber este medicamento. As reações de hipersensibilidade ocorreram, geralmente, durante a perfusão ou até 1 hora após a conclusão da perfusão (ver secção 4.4). Na experiência pós-comercialização foram notificadas reações de hipersensibilidade que ocorreram juntamente com um ou mais dos seguintes sintomas associados: hipotensão, hipertensão, dor no peito, desconforto no peito, dispneia, angioedema, além de sintomas mais habituais como erupção cutânea e urticária.

### Imunogenicidade

Em ensaios clínicos controlados de 2 anos realizados em doentes com EM, foram detetados anticorpos em 10% dos doentes. Desenvolveram-se anticorpos anti-natalizumab persistentes (um teste positivo, reproduzido na repetição do teste pelo menos 6 semanas mais tarde) em cerca de 6% dos doentes. Foram detetados anticorpos em apenas uma ocasião noutros 4% dos doentes. Os anticorpos persistentes estiveram associados a uma diminuição substancial da eficácia de natalizumab e ao aumento da incidência de reações de hipersensibilidade. Outras reações relacionadas com a perfusão, associadas a anticorpos persistentes incluíram arrepios, náuseas, vômitos e rubor (ver secção 4.4).

Se, ao fim de aproximadamente 6 meses de terapêutica, houver suspeita de anticorpos persistentes devido à eficácia reduzida ou devido à ocorrência de efeitos relacionados com a perfusão, estes podem ser detetados e confirmados com um novo teste, 6 semanas após o primeiro teste positivo. Tendo em conta que a eficácia pode ser reduzida ou que a incidência de reações de hipersensibilidade ou reações associadas à perfusão pode aumentar num doente com anticorpos persistentes, o tratamento deve ser suspenso em doentes que desenvolvam este tipo de anticorpos.

### Infeções, incluindo LMP e infeções oportunistas

Em ensaios clínicos controlados, com duração de 2 anos, realizados em doentes com EM, a taxa de infeção foi aproximadamente 1,5 por doente/ano tanto em doentes tratados com natalizumab como com placebo. A natureza das infeções foi, de um modo geral, semelhante nos doentes tratados com natalizumab e com placebo. Foi referido um caso de diarreia provocada por cryptosporidium nos ensaios clínicos de EM. Noutros ensaios clínicos, foram referidos casos de outras infeções oportunistas, algumas das quais fatais. A maioria dos doentes não interrompeu a terapêutica com natalizumab durante as infeções e a recuperação ocorreu com o tratamento adequado.

Em ensaios clínicos, a ocorrência de infeções por herpes (vírus Varicela-Zoster, vírus Herpes-simplex) foi ligeiramente mais frequente em doentes tratados com natalizumab do que em doentes tratados com placebo. Na experiência pós-comercialização, foram notificados casos graves, que colocaram a vida em risco, e por vezes fatais de encefalite e meningite causadas por herpes simplex ou varicela-zoster em doentes com esclerose múltipla a receber natalizumab. A duração do tratamento com natalizumab antes do início dos sintomas variou de alguns meses a vários anos (ver secção 4.4).

Na experiência pós-comercialização, foram notificados casos raros de necrose aguda da retina (NAR) em doentes tratados com este medicamento. Ocorreram alguns casos em doentes com infeções do sistema nervoso central (SNC) causadas por herpes (por ex. encefalite e meningite herpéticas). Casos graves de NAR, afetando um ou ambos os olhos, conduziram a cegueira em alguns doentes. O tratamento relatado nestes casos incluiu terapêutica antivírica e, em alguns casos, cirurgia (ver secção 4.4).

Foram referidos casos de LMP a partir de ensaios clínicos, estudos de observação pós-comercialização e vigilância passiva pós-comercialização. A LMP conduz normalmente a incapacidade grave ou morte

(ver secção 4.4). Também foram notificados casos de NCG causada por JCV durante a utilização pós-comercialização de Tysabri. Os sintomas de NCG causada por JCV são semelhantes a LMP.

#### Efeitos hepáticos

Durante a fase de pós-comercialização, foram registados casos espontâneos de lesões hepáticas graves, aumento de enzimas hepáticas e hiperbilirubinemia (ver secção 4.4).

#### Anemia e anemia hemolítica

Foram notificados raros casos graves de anemia e anemia hemolítica em doentes tratados com este medicamento nos estudos observacionais pós-comercialização.

#### Neoplasias

Não foram observadas diferenças nas taxas de incidência ou na natureza das neoplasias entre doentes tratados com natalizumab e doentes tratados com placebo em mais de 2 anos de tratamento. No entanto, é necessária uma observação por períodos de tratamento mais prolongados antes de se poder excluir qualquer efeito do natalizumab sobre mutagénese (ver secção 4.3).

#### Efeitos em testes laboratoriais

Em ensaios clínicos controlados, com a duração de 2 anos, em doentes com EM, o tratamento com natalizumab esteve associado a aumentos dos linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos e glóbulos vermelhos nucleados na circulação. Não foram observados aumentos nos neutrófilos. O aumento dos linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos relativamente à linha basal variou entre 35% e 140% para tipos individuais de células mas a contagem média de células manteve-se dentro dos limites normais com a administração intravenosa. Durante o tratamento com a forma intravenosa deste medicamento, foram observadas pequenas reduções nas contagens de hemoglobina (decréscimo médio 0,6 g/dl), hematócrito (decréscimo médio 2%) e glóbulos vermelhos (decréscimo médio  $0,1 \times 10^6/l$ ). Todas as alterações nas variáveis hematológicas voltaram aos valores anteriores ao tratamento, geralmente no prazo de 16 semanas da última dose do medicamento, não tendo as alterações estado associadas a sintomas clínicos. Na experiência pós-comercialização também tem havido notificações de eosinofilia (contagem de eosinófilos  $> 1500/mm^3$ ) não acompanhada de sintomas clínicos. Nos casos em que a terapêutica foi descontinuada, os níveis elevados de eosinófilos voltaram aos valores normais.

#### Trombocitopenia

Na experiência pós-comercialização, foram notificados casos de trombocitopenia e púrpura trombocitopénica imune (PTI) com pouca frequência.

#### População pediátrica

Foram avaliados acontecimentos adversos graves em 621 doentes pediátricos com EM incluídos numa meta-análise (ver também a secção 5.1). Dentro das limitações destes dados, não foram identificados quaisquer novos sinais de segurança nesta população de doentes. Na meta-análise foi notificado 1 caso de meningite por herpes. Na meta-análise não foram identificados casos de LMP na meta-análise, no entanto, foi notificada LMP em doentes pediátricos tratados com natalizumab no contexto de pós-comercialização.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

A segurança de doses superiores a 300 mg não foi adequadamente avaliada. A quantidade máxima de natalizumab que pode ser administrada com segurança não foi determinada.

Não existe nenhum antídoto conhecido para a sobredosagem de natalizumab. O tratamento consiste na descontinuação do medicamento e na terapêutica de suporte, conforme necessário.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, imunossupressores seletivos, código ATC: L04AA23

#### Efeitos farmacodinâmicos

Natalizumab é um inibidor seletivo da molécula de adesão e liga-se à subunidade  $\alpha 4$  de integrinas humanas que se expressa acentuadamente na superfície de todos os leucócitos, à exceção dos neutrófilos. O natalizumab liga-se especificamente à integrina  $\alpha 4\beta 1$ , bloqueando a interação com o seu recetor cognato, molécula-1 de adesão às células vasculares (VCAM-1) e os ligandos, a osteopontina e um domínio alternativamente inserido de fibronectina, o segmento de ligação 1 (CS-1). O natalizumab bloqueia a interação da integrina  $\alpha 4\beta 7$  com a molécula 1 de adesão da célula de adressina mucosal (MadCAM-1). A perturbação destas interações moleculares impede a transmigração dos leucócitos mononucleares através do endotélio para o tecido parenquimal inflamado. Um outro mecanismo de atuação do natalizumab pode ser a supressão de reações inflamatórias ativas em tecidos doentes, inibindo a interação de leucócitos que revelam  $\alpha 4$  com os respetivos ligandos na matriz extracelular e em células parenquimais. Como tal, o natalizumab pode atuar de modo a suprimir a atividade inflamatória presente no local da doença e inibir a progressão do recrutamento de células imunes para os tecidos inflamados.

Na EM, crê-se que as lesões ocorrem quando linfócitos T ativados atravessam a barreira hematoencefálica. A migração dos leucócitos através da barreira hematoencefálica envolve interação entre moléculas de adesão em células inflamatórias e células endoteliais da parede do vaso. A interação entre  $\alpha 4\beta 1$  e os seus alvos é um componente importante da inflamação patológica no cérebro e a perturbação destas interações conduz à redução da inflamação. Em condições normais, a VCAM-1 não é expressa no parênquima cerebral. No entanto, na presença de citocinas proinflamatórias, aumenta a expressão da VCAM-1 nas células endoteliais e possivelmente em células da glia próximas dos locais da inflamação. No quadro da inflamação do sistema nervoso central (SNC) na EM, é a interação do  $\alpha 4\beta 1$  com a VCAM-1, CS-1 e a osteopontina que medeia a adesão firme e a transmigração de leucócitos para o parênquima cerebral e pode perpetuar a cascata inflamatória no tecido do SNC. O bloqueio das interações moleculares de  $\alpha 4\beta 1$  com os respetivos alvos reduz a atividade inflamatória presente no cérebro na EM e inibe a progressão do recrutamento de células imunes para os tecidos inflamados, reduzindo, assim, a formação ou o aumento das lesões resultantes da EM.

## Eficácia clínica

### Estudo clínico AFFIRM

A eficácia em monoterapêutica foi avaliada num estudo aleatorizado, dupla ocultação, controlado por placebo com duração de 2 anos (estudo AFFIRM) em doentes com EMRS que sofreram pelo menos 1 surto clínico durante o ano anterior à inclusão no estudo e tiveram uma pontuação entre 0 e 5 na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) de Kurtzke. A média de idades era de 37 anos, com uma duração média da doença de 5 anos. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente numa proporção de 2:1 para receber Tysabri 300 mg (n = 627) ou placebo (n = 315), de 4 em 4 semanas até um máximo de 30 perfusões. Foram realizadas avaliações neurológicas de 12 em 12 semanas e sempre que houve suspeita de surto. Foram realizadas anualmente avaliações com imagiologia por RM para deteção de lesões T1-ponderadas captantes de gadolínio (Gd) e lesões hiperintensas T2.

As características e resultados do estudo são apresentados na Tabela 2.

<b>Tabela 2. Estudo AFFIRM: Principais características e resultados</b>		
Conceção	Monoterapêutica; ensaio de grupo paralelo, dupla ocultação, controlado por placebo e aleatorizado durante 120 semanas	
Participantes	RRMS (critérios de McDonald)	
Tratamento	Placebo / Natalizumab 300 mg IV de 4 em 4 semanas	
Endpoint de um ano	Taxa de surtos	
Endpoint de dois anos	Progressão na EDSS	
Endpoints secundários	Variáveis derivadas da taxa de surtos/ Variáveis derivadas da RM	
Participantes	Placebo	Natalizumab
Aleatorizados	315	627
Concluindo 1 ano	296	609
Concluindo 2 anos	285	589
Idade anos, mediana (intervalo)	37 (19-50)	36 (18-50)
História EM anos, mediana (intervalo)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Tempo desde diagnóstico, mediana anos (intervalo)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Surtos nos últimos 12 meses, mediana (intervalo)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Baseline EDSS, mediana (intervalo)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
<b>RESULTADOS</b>		
Taxa anualizada de surtos		
Ao fim de um ano (endpoint primário)	0,805	0,261
Ao fim de dois anos	0,733	0,235
Um ano	Relação da taxa 0,33 IC <sub>95%</sub> 0,26 ; 0,41	
Dois anos	Relação da taxa 0,32 IC <sub>95%</sub> 0,26 ; 0,40	
Sem surto		
Ao fim de um ano	53%	76%
Ao fim de dois anos	41%	67%
Incapacidade		
Percentagem da progressão <sup>1</sup> (confirmação de 12 semanas; resultado primário)	29%	17%



<b>Tabela 2. Estudo AFFIRM: Principais características e resultados</b>		
	Proporção de risco 0,58, IC <sub>95%</sub> 0,43; 0,73, p<0,001	
Percentagem da progressão <sup>1</sup> (confirmação de 24 semanas)	23%	11%
	Proporção de risco 0,46, IC <sub>95%</sub> 0,33; 0,64, p<0,001	
RM (0-2 anos)		
Alteração mediana % no volume de lesão T2 hiperintensa	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Número médio de lesões T2 hiperintensas novas ou recentemente aumentadas	11,0	1,9 (p<0,001)
Número médio de lesões T1 hipointensas	4,6	1,1 (p<0,001)
Número médio de lesões captantes de gadolínio	1,2	0,1 (p<0,001)
<sup>1</sup> A progressão da incapacidade foi definida como, pelo menos, um aumento de 1,0 pontos na EDSS a partir de uma linha basal EDSS $\geq 1,0$ mantida durante 12 ou 24 semanas ou pelo menos um aumento de 1,5 pontos na EDSS a partir de uma linha basal de EDSS =0 mantida durante 12 ou 24 semanas.		

No subgrupo de doentes indicados para tratamento de EMSR em rápida evolução (doentes com 2 ou mais surtos e 1 ou mais lesões Gd+), a média da taxa anualizada de surtos foi de 0,282 no grupo tratado com natalizumab (n= 148) e 1,455 no grupo de placebo (n= 61) (p <0,001). A proporção de risco para progressão de incapacidade foi de 0,36 (IC 95%: 0,17, 0,76) p=0,008. Estes resultados foram obtidos a partir de uma análise *post hoc* e devem ser interpretados com precaução. Não se encontram disponíveis informações sobre a gravidade dos surtos antes da inclusão de doentes no estudo.

#### Programa de Observação de Tysabri (TOP)

A análise interina dos resultados (até maio de 2015) do Programa de Observação de Tysabri (*TYSABRI Observational Program TOP*) um estudo de fase 4, multicêntrico, de braço único (n = 5.770), que está a decorrer, demonstrou que os doentes que são transferidos de interferão beta (n = 3.255) ou AG (n = 1.384) para Tysabri demonstraram uma redução significativa, sustentada, da taxa anualizada de surtos (p< 0,0001). As pontuações médias da EDSS permaneceram estáveis ao longo de 5 anos. De forma consistente com os resultados de eficácia observados nos doentes que transitam de interferão beta ou AG para Tysabri, observou-se uma redução significativa da taxa anualizada de surtos (TAS) nos doentes transferidos de fingolimod (n = 147) para este medicamento, que permaneceu estável durante 2 anos, e as pontuações médias da EDSS permaneceram semelhantes desde o início do tratamento até ao Ano 2. Na interpretação destes dados, deve considerar-se o tamanho limitado da amostra e a duração de exposição mais curta a natalizumab para este subgrupo de doentes.

#### População pediátrica

Foi realizada uma meta-análise pós-comercialização utilizando dados de 621 doentes pediátricos com EM tratados com natalizumab (idade mediana de 17 anos, intervalo de idades de 7 a 18 anos, 91% com idade  $\geq 14$  anos). No âmbito desta análise, um subconjunto limitado de doentes com dados disponíveis antes do tratamento (158 dos 621 doentes) demonstrou uma redução da TAS de 1,466 (IC 95% 1,337; 1,604) antes do tratamento para 0,110 (IC 95% 0,094; 0,128).

#### Extensão do intervalo de dose

Numa análise retrospectiva, pré-especificada, de doentes dos EUA com anticorpos anti-JCV positivos tratados com Tysabri por administração intravenosa (registo TOUCH), o risco de LMP foi comparado entre doentes tratados com o intervalo posológico aprovado e doentes tratados com extensão do intervalo de dose, conforme identificado nos últimos 18 meses de exposição (EID, intervalo

posológico médio de aproximadamente 6 semanas). A maioria (85%) dos doentes tratados com EID recebeu a posologia aprovada por  $\geq 1$  ano antes da alteração para EID. A análise interina demonstrou um menor risco de LMP em doentes tratados com EID (proporção de risco = 0,06 IC 95% da proporção de risco = 0,01 a 0,22). A eficácia deste medicamento quando administrado com EID não foi estabelecida e, portanto, o perfil benefício-risco da EID é desconhecido (ver secção 4.4).

A eficácia foi modelada para doentes que alteraram para intervalos posológicos mais prolongados após  $\geq 1$  ano de posologia aprovada deste medicamento por administração intravenosa e que não tiveram nenhum surto no ano anterior à alteração. A modelação estatística e simulação farmacocinética/farmacodinâmica atuais indicam que o risco de atividade da doença de EM para doentes que alteram para intervalos posológicos mais prolongados pode ser superior para doentes com peso corporal  $> 80$  kg ou para aqueles com intervalos posológicos  $\geq 7$  semanas. Não foram concluídos estudos clínicos prospetivos para validar estes resultados.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Na sequência da administração repetida de uma dose de 300 mg de natalizumab por via intravenosa a doentes com EM, a concentração sérica máxima média observada foi de  $110 \pm 52$   $\mu\text{g/ml}$ . A média das concentrações mínimas de natalizumab em estado de equilíbrio ao longo do período de tratamento variou entre 23  $\mu\text{g/ml}$  e 29  $\mu\text{g/ml}$ . O tempo previsto para alcançar o estado de equilíbrio foi de aproximadamente 24 semanas.

Foi realizada uma atualização da análise farmacocinética da população, que consistiu em 11 estudos e dados com amostragem farmacocinética em série, conforme medida através de um ensaio padrão da indústria. Incluiu mais de 1.286 participantes a receber doses entre 1 e 6 mg/kg e doses fixas de 150/300 mg.

### Distribuição

A mediana do volume de distribuição no estado de equilíbrio foi de 5,58 l (5,27-5,92 l, intervalo de confiança de 95%).

### Eliminação

A estimativa mediana da população para a *clearance* linear foi de 6,21 ml/h, (5,60-6,70 ml/h, intervalo de confiança de 95%) e a mediana de semivida estimada foi de 26,8 dias. O intervalo do percentil 95 da semivida terminal é de 11,6 a 46,2 dias.

A análise da população de 1.286 doentes explorou os efeitos de covariáveis selecionadas incluindo peso corporal, idade, sexo, presença de anticorpos anti-natalizumab e formulação na farmacocinética. Apenas o peso corporal, a presença de anticorpos anti-natalizumab e a formulação utilizada em estudos de Fase 2 demonstraram capacidade de influenciar a disposição do natalizumab. A *clearance* de natalizumab aumentou com o peso corporal numa forma menos proporcional, de tal forma que uma alteração de  $\pm 43\%$  no peso corporal resultou numa alteração apenas entre  $-38\%$  e  $36\%$  na *clearance*. A presença de anticorpos anti-natalizumab persistentes aumentou cerca de 2,54 vezes mais a *clearance* do natalizumab, consistente com as concentrações séricas reduzidas de natalizumab, observadas em doentes com resultado positivo para anticorpos persistentes.

### Populações especiais

#### População pediátrica

Não foi estabelecida a farmacocinética de natalizumab em doentes pediátricos com EM.

#### Compromisso renal

Não foi estudada a farmacocinética de natalizumab em doentes com insuficiência renal.

### Compromisso hepático

Não foi estudada a farmacocinética de natalizumab em doentes com insuficiência hepática.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

De maneira consistente com a atividade farmacológica do natalizumab, observou-se a circulação alterada de linfócitos sob a forma de glóbulos brancos bem como o aumento no peso do baço na maior parte dos estudos *in vivo*. Estas alterações foram reversíveis e não pareceram ter quaisquer consequências toxicológicas adversas.

O crescimento e a metástase de células tumorais de melanoma e células tumorais linfoblásticas de leucemia não aumentaram com a administração de natalizumab em estudos realizados com ratinhos.

Não foram observados quaisquer efeitos clastogénicos ou mutagénicos do natalizumab no teste de Ames ou em análises a aberrações cromossómicas humanas. O natalizumab não revelou quaisquer efeitos, em análises *in vitro*, de proliferação ou citotoxicidade da linha tumoral positiva de integrina  $\alpha 4$ .

Num dos estudos, foram observadas reduções na fertilidade da fêmea cobaia quando se utilizaram doses superiores à dose humana; natalizumab não teve qualquer efeito sobre a fertilidade masculina.

O efeito do natalizumab sobre a reprodução foi avaliado em 5 estudos, 3 realizados com cobaias e 2 com macacos *cynomolgus*. Estes estudos não revelaram indícios de efeitos teratogénicos nem de efeitos sobre o crescimento das crias. Num estudo realizado com cobaias, observou-se uma pequena redução na taxa de sobrevivência das crias. Num estudo realizado com macacos, o número de abortos duplicou nos grupos tratados com natalizumab 30 mg/kg relativamente aos grupos de controlo correspondentes. Este foi o resultado de uma elevada incidência de aborto nos grupos tratados do primeiro *coorte* que não foi observado no segundo *coorte*. Não foram observados quaisquer efeitos nos índices de abortos em qualquer outro estudo. Um estudo realizado com macacas *cynomolgus* grávidas revelou alterações relacionadas com o natalizumab no feto que incluíam anemia ligeira, redução na contagem de plaquetas, aumento do peso do baço e diminuição do peso do fígado e do timo. Estas alterações estiveram associadas ao aumento de hematopoiese extramedular esplénica, atrofia do timo e hematopoiese hepática diminuída. As contagens de plaquetas também diminuíram em crias nascidas de mães tratadas com natalizumab até ao parto, não havendo, no entanto, qualquer indício de anemia nessas crias. Todas as alterações foram observadas com doses superiores à dose humana e foram revertidas após a *clearance* de natalizumab.

Nos macacos *cynomolgus* fêmea tratadas com natalizumab até ao parto, foram detetados níveis reduzidos de natalizumab no leite materno de alguns animais.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Fosfato de sódio monobásico mono-hidratado  
Fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado  
Cloreto de sódio  
Polissorbato 80 (E 433)  
Água para preparações injetáveis

## 6.2 Incompatibilidades

Tysabri 300 mg concentrado para solução para perfusão não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

## 6.3 Prazo de validade

### Frasco para injetáveis fechado

4 anos

### Solução diluída

Após a diluição com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), recomenda-se a utilização imediata. Se não for utilizada imediatamente, a solução diluída deve ser conservada a uma temperatura entre 2°C a 8°C e a perfusão administrada nas 8 horas seguintes à diluição. Os prazos e condições para conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

15 ml de concentrado num frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com uma rolha (borracha de clorobutilo) e um vedante (alumínio) com uma tampa de abertura fácil.

Embalagem: um frasco para injetáveis por caixa.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de utilização:

- Inspeccionar o frasco para injetáveis quanto a partículas, antes da diluição e administração. Se forem observadas partículas e/ou se o líquido no frasco para injetáveis não for incolor, transparente a ligeiramente opalescente, este não deve ser utilizado.
- Utilizar técnica assética ao preparar a solução para perfusão intravenosa (IV). Retirar a tampa de abertura fácil do frasco para injetáveis. Introduzir a agulha da seringa no frasco para injetáveis através do centro da rolha de borracha e retirar 15 ml de concentrado para solução para perfusão.
- Adicionar os 15 ml de concentrado para solução para perfusão a 100 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Inverter cuidadosamente a solução para injetáveis de modo a misturar completamente. Não agitar.
- Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos ou diluentes.
- Inspeccionar visualmente o produto diluído para verificar se apresenta partículas ou descoloração antes da administração. Não utilizar se observar descoloração ou partículas estranhas.

- O medicamento diluído deve ser utilizado o mais rapidamente possível e sempre nas 8 horas seguintes à diluição. Se o medicamento diluído for conservado a uma temperatura entre 2°C a 8°C (não congelar), deixe a solução atingir a temperatura ambiente antes da perfusão.
- A solução diluída deve ser administrada por perfusão intravenosa ao longo de 1 hora a uma velocidade de aproximadamente 2 ml/minuto.
- Após a conclusão da perfusão, lave a linha intravenosa com uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
- Cada frasco para injetáveis destina-se apenas a uma única utilização.
- Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Países Baixos

#### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/06/346/001

#### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 27 de junho de 2006  
Data da última renovação: 18 de abril de 2016

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tysabri 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada ml contém 150 mg de natalizumab.

Natalizumab é um anticorpo recombinante humanizado da anti- $\alpha$ 4-integrina, produzido numa linhagem celular de murinos por meio de tecnologia ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução injetável (injetável)

Solução incolor a ligeiramente amarela, ligeiramente opalescente a opalescente.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tysabri é indicado como terapêutica única modificadora da doença em adultos com esclerose múltipla surto-remissão (EMSR) muito ativa para os seguintes grupos de doentes:

- Doentes com elevada atividade da doença apesar de um regime de tratamento completo e adequado com, pelo menos, uma terapêutica modificadora da doença (TMD) (para obter informação sobre as exceções e períodos de eliminação ver secções 4.4 e 5.1).

ou

- Doentes com EMSR grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais surtos incapacitantes no espaço de um ano e com 1 ou mais lesões captantes de gadolínio na Ressonância Magnética (RM) crânioencefálica ou um aumento significativo da carga de lesões T2 comparativamente com uma RM anterior recente.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

A terapêutica deve ser iniciada e supervisionada continuamente por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento de doenças do foro neurológico, com acesso atempado a RM. O tratamento domiciliário não é recomendado. A administração é para ser realizada por um profissional de saúde e os doentes têm de ser monitorizados quanto a sinais e sintomas precoces de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP).

Tem de se dar aos doentes tratados com este medicamento o cartão de advertência ao doente e informá-los sobre os riscos do medicamento (consultar também o folheto informativo). Depois de 2 anos de tratamento, os doentes devem ser novamente informados acerca dos riscos, especialmente acerca do risco aumentado de LMP, e devem ser instruídos, juntamente com os seus prestadores de cuidados de saúde, sobre os sinais e sintomas precoces de LMP.

Devem estar disponíveis recursos para o tratamento de reações de hipersensibilidade, bem como o acesso a imagens por RM.

Os dados para a formulação subcutânea na população de doentes sem exposição prévia a Tysabri são limitados (ver secção 4.4).

É possível que alguns doentes tenham sido expostos a medicamentos imunossupressores (por exemplo, mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina). Estes medicamentos têm o efeito potencial de provocar uma reação de imunossupressão prolongada, mesmo depois de ter sido suspenso o tratamento. Por este motivo, antes de iniciar o tratamento com Tysabri, o médico tem de confirmar se os doentes em questão não se encontram imunocomprometidos (ver também secção 4.4).

### Posologia

A dose recomendada para administração subcutânea é de 300 mg de 4 em 4 semanas. Como cada seringa pré-cheia contém 150 mg de natalizumab, duas seringas pré-cheias precisam de ser administradas ao doente.

A continuação da terapêutica tem de ser cuidadosamente reconsiderada em doentes que não apresentem indícios de benefício com o tratamento passado 6 meses.

Os dados relativos à segurança e eficácia de natalizumab (perfusão intravenosa) ao fim de 2 anos foram gerados a partir de estudos controlados em dupla ocultação. Ao fim de 2 anos, a continuação do tratamento deve apenas ser considerada após uma reavaliação do potencial benefício-risco. Os doentes devem voltar a ser informados acerca dos fatores de risco de LMP, da duração provável do tratamento, da utilização de imunossupressores antes de lhes ser administrado o medicamento e da presença de anticorpos antivírus John Cunningham (JCV) (ver secção 4.4).

### Readministração

Não foi estabelecida a eficácia da readministração (para questões de segurança, ver secção 4.4).

Qualquer mudança na via de administração do medicamento deve ser feita 4 semanas após a dose anterior.

### Populações especiais

#### Idosos

Este medicamento não é recomendado para utilização em doentes com idade superior a 65 anos devido à falta de dados nesta população.

#### Compromisso hepático e renal

Não foram realizados estudos para examinar os efeitos da afeção hepática ou do compromisso renal.

O mecanismo de eliminação e os resultados da farmacocinética da população sugerem que não será necessário qualquer ajuste da dose em doentes com afeção hepática ou compromisso renal.

#### População pediátrica

A segurança e eficácia deste medicamento em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1.

## Modo de administração

Para injeção subcutânea por um profissional de saúde.

As injeções das duas seringas pré-cheias devem ser administradas (dose total 300 mg), uma após a outra sem atraso significativo. A segunda injeção deve ser administrada, o mais tardar, 30 minutos após a primeira injeção.

Os locais para injeção subcutânea são a coxa, o abdómen ou a parte posterior do braço. A injeção não deve ser dada numa área do corpo onde a pele esteja irritada, avermelhada, com nódoa negra, infetada, ou com cicatrizes de qualquer forma. Ao retirar a seringa do local da injeção, o êmbolo deve ser solto enquanto se puxa a agulha diretamente para fora. O soltar do êmbolo permitirá que o protetor da agulha cubra a agulha. A segunda injeção deve estar a mais de 3 cm do primeiro local de injeção (ver instruções de administração no fim do folheto informativo).

Os doentes devem ser observados durante as injeções subcutâneas e durante 1 hora depois para verificar se existem sinais ou sintomas de reações à injeção, incluindo hipersensibilidade.

Para as primeiras 6 doses, os doentes devem ser observados durante a injeção e durante 1 hora depois para verificar se existem sinais ou sintomas de reações à injeção, incluindo hipersensibilidade. Depois disso, independentemente da via de administração, o tempo de observação pós-injeção de 1 hora pode ser reduzido ou eliminado de acordo com o parecer clínico, se os doentes não tiverem demonstrado quaisquer reações à injeção.

Tysabri 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia não se destina a perfusão intravenosa e deve ser administrada apenas por injeção subcutânea.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).

Os doentes que apresentam maior risco de manifestação de infeções oportunistas, incluindo doentes imunocomprometidos (incluindo aqueles que estão atualmente a ser tratados com medicamentos imunossuppressores ou aqueles imunocomprometidos por terapêuticas anteriores) (ver secções 4.4 e 4.8).

Combinação com outras TMDs.

Mutagenese ativa conhecida, exceto no caso de doentes com carcinoma das células basais cutâneas.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

#### Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

A utilização deste medicamento tem sido associada a um risco aumentado de LMP, uma infeção oportunista causada pelo vírus JC, que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Devido a este risco aumentado de desenvolver LMP, os benefícios e riscos do tratamento devem ser reconsiderados individualmente pelo médico especialista e pelo doente; os doentes têm de ser monitorizados em intervalos regulares durante o tratamento, e devem ser instruídos, juntamente com os seus cuidadores sobre os sinais e sintomas precoces de LMP. O vírus JC também causa neuropatia de células



granulares (NCG) que foi notificada em doentes tratados com este medicamento. Os sintomas de NCG causada por JCV são semelhantes aos sintomas de LMP (ou seja, síndrome cerebelar).

Os seguintes fatores de risco estão associados a um aumento do risco de LMP.

- A presença de anticorpos anti-JCV.
- Duração do tratamento, especialmente para além de 2 anos. Após 2 anos todos os doentes devem voltar a ser informados sobre o risco de LMP com o medicamento.
- Utilização de imunossuppressores antes de receberem o medicamento.

Os doentes com resultado positivo para anticorpos anti-JCV têm um risco acrescido de desenvolver LMP em comparação com os doentes com resultado negativo para anticorpos anti-JCV. Os doentes que têm os três fatores de risco de LMP (isto é, apresentam um resultado positivo para anticorpos anti-JCV e têm mais de 2 anos de tratamento com este medicamento e receberam anteriormente terapêutica imunossupressora) têm um risco significativamente maior de sofrer LMP.

Em doentes tratados com natalizumab com anticorpos anti-JCV positivos que não utilizaram imunossuppressores anteriormente, o nível de resposta aos anticorpos anti-JCV (índice) está associado ao nível de risco para LMP.

Em doentes com anticorpos anti-JCV positivos, a extensão do intervalo de dose de natalizumab (intervalo posológico médio de aproximadamente 6 semanas) sugere estar associada a um menor risco de LMP em comparação com a posologia aprovada. Caso seja utilizada a extensão do intervalo de dose, recomenda-se precaução porque a eficácia da extensão do intervalo de dose não está estabelecida e o perfil benefício-risco associado é atualmente desconhecido (ver secção 5.1). A diminuição do risco de LMP é baseada em dados da via de administração intravenosa. Não estão disponíveis dados clínicos sobre a segurança ou eficácia desta extensão do intervalo de dose com a via de administração subcutânea. Para mais informação consulte as Informações para o Médico e Orientações de Tratamento.

Nos doentes considerados de alto risco, este tratamento só deverá ser continuado se os benefícios superarem os riscos. Para a estimativa do risco de LMP nos diferentes subgrupos de doentes, é necessário consultar as Informações para o Médico e Orientações de Tratamento.

#### Teste de anticorpos anti-JCV

O teste aos anticorpos anti-JCV fornece informações de suporte para a estratificação do risco do tratamento com este medicamento. Recomenda-se o teste de anticorpos anti-JCV no soro antes do início da terapêutica ou em doentes a fazer tratamento com este medicamento e em relação aos quais se desconhece o estado dos anticorpos. Os doentes negativos para anticorpos anti-JCV podem ainda continuar em risco de LMP por outras razões, como uma nova infeção por JCV, uma situação de anticorpos flutuantes ou um resultado de teste falso negativo. Deve repetir-se o teste a cada 6 meses em doentes com resultados negativos para anticorpos anti-JCV. Recomenda-se a repetição do teste em doentes com índice baixo sem historial de utilização prévia de imunossuppressores, a cada 6 meses, assim que tiverem atingido o ponto de tratamento de 2 anos.

O teste (ELISA) de anticorpos anti-JCV não deve ser utilizado para diagnosticar a LMP. A utilização de plasmaferese/troca de plasma (PLEX) ou de imunoglobulina para utilização intravenosa (IgIV) pode afetar a interpretação adequada do teste de anticorpos anti-JCV no soro. Os doentes não devem ser testados para anticorpos anti-JCV no período de 2 semanas após PLEX devido à remoção de anticorpos do soro, ou no período de 6 meses após a IgIV (ou seja, 6 meses = 5x semivida para as imunoglobulinas).

Para mais informações sobre os testes de anticorpos anti-JCV, consulte as Informações para o Médico e Orientações de Tratamento.

### Avaliação de LMP através de RM

Antes de iniciar o tratamento com este medicamento, deve estar disponível uma RM recente (normalmente com 3 meses) como ponto de referência, que deve ser repetida, pelo menos, anualmente. Para doentes em maior risco de LMP devem ser consideradas RM mais frequentes (por exemplo, em intervalos de 3 ou 6 meses) utilizando um protocolo resumido. Isto inclui:

- Doentes com os três fatores de risco para LMP (ou seja, são positivos para anticorpos anti-JCV, receberam tratamento com este medicamento durante um período superior a 2 anos e receberam terapêutica anterior com imunossuppressores),

ou

- Doentes com um índice elevado de anticorpos anti-JCV que receberam tratamento com este medicamento durante um período superior a 2 anos e sem historial prévio de terapêutica imunossupressora.

A evidência atual sugere que o risco de LMP é baixo, para um índice igual ou inferior a 0,9 e aumenta substancialmente para valores superiores a 1,5 para doentes que foram tratados com este medicamento durante períodos superiores a 2 anos (para mais informação, ver as Informações para o Médico e Orientações de Tratamento).

Não foram efetuados estudos para avaliar a eficácia e a segurança deste medicamento em doentes transferidos de TMD com um efeito imunossupressor. Desconhece-se se os doentes que passam destas terapêuticas para este tratamento apresentam um risco aumentado de LMP; desta forma, estes doentes devem ser monitorizados mais frequentemente (ou seja, de forma semelhante aos doentes que passam de imunossuppressores para este medicamento).

A LMP deve ser considerada como um diagnóstico diferencial em qualquer doente com EM a tomar natalizumab que apresente sintomas neurológicos e/ou novas lesões cerebrais na RM. Registaram-se casos de LMP assintomática, com base na RM e ADN positivo para JCV no líquido cefalorraquidiano.

Os médicos devem consultar as Informações para o Médico e Orientações de Tratamento para mais informação sobre a gestão de risco de LMP em doentes tratados com natalizumab.

### **Se se suspeitar de LMP ou NCG por JCV, tem de se suspender o tratamento até se excluir a presença de LMP.**

O clínico deve avaliar o doente de modo a determinar se os sintomas são indicativos de disfunção neurológica e, se assim for, se estes sintomas são típicos de esclerose múltipla (EM) ou possivelmente sugestivos de LMP ou NCG por JCV. Se existir qualquer dúvida, deve considerar-se o recurso a uma avaliação mais profunda, incluindo exame para obtenção de imagens por RM, de preferência com contraste, (para comparação com a RM inicial anterior ao tratamento), análise do líquido cefalorraquidiano para deteção de ADN viral JC e repetição das avaliações neurológicas, conforme descrito nas Informações para o Médico e Orientações de Tratamento (ver Orientações educacionais). Assim que o clínico tiver excluído a hipótese de se tratar de LMP e/ou NCG por JCV (se necessário, repetindo as investigações clínicas, por imagiologia e/ou laboratoriais, se continuar a existir suspeita clínica), pode retomar-se a administração.

O médico deve estar particularmente atento a sintomas que possam sugerir LMP ou NCG por JCV que o doente poderá não notar (por exemplo, sintomas cognitivos, psiquiátricos ou síndrome cerebelar). Os doentes devem também ser aconselhados no sentido de avisarem o seu parceiro, ou cuidador, sobre o seu tratamento, dado que estes poderão notar sintomas dos quais o doente não tem consciência.

Foi notificada LMP após a descontinuação deste medicamento em doentes que não apresentaram resultados sugestivos de LMP no momento da descontinuação. Os doentes e os médicos devem continuar a seguir o mesmo protocolo de monitorização e permanecer alertas quanto a quaisquer sinais ou sintomas que possam sugerir LMP, durante cerca de 6 meses após a descontinuação de natalizumab.

Se o doente desenvolver LMP, a administração deste medicamento tem de ser definitivamente suspensa.

Na sequência de reconstituição do sistema imunológico em doentes imunocomprometidos com LMP, observou-se melhoria do estado.

Com base numa análise retrospectiva dos doentes tratados com natalizumab desde a sua aprovação, não foi observada qualquer diferença na sobrevivência de 2 anos após o diagnóstico de LMP entre os doentes que receberam PLEX e aqueles que não receberam. Para outras considerações sobre a gestão da LMP, ver as Informações para o Médico e Orientações de Tratamento.

#### LMP e IRIS (síndrome inflamatória de reconstituição da função imunitária)

A IRIS ocorre em quase todos os doentes com LMP tratados com este medicamento depois da retirada ou remoção do medicamento. Pensa-se que a IRIS é o resultado da restauração da função imunitária em doentes com LMP, o que pode levar a complicações neurológicas graves e pode ser fatal. Deverá ser feita monitorização quanto ao desenvolvimento de IRIS, assim como deve ser instituído o tratamento adequado da inflamação associada durante a recuperação da LMP (consultar as Informações para o Médico e Orientações de Tratamento para obter mais informações).

#### Infeções incluindo outras infeções oportunistas

Foram referidas outras infeções oportunistas com a utilização deste medicamento, principalmente em doentes com doença de Crohn que se encontravam imunocomprometidos ou nos quais existia uma comorbilidade significativa. No entanto, não é possível excluir atualmente um risco aumentado de aparecimento de outras infeções oportunistas com a utilização do medicamento em doentes que não apresentem este tipo de comorbilidades. Foram igualmente detetadas infeções oportunistas em doentes com EM tratados em monoterapêutica com este medicamento (ver secção 4.8).

Este medicamento aumenta o risco de desenvolver encefalite e meningite causadas pelos vírus herpes simplex e varicela zoster. Em doentes com esclerose múltipla a receber o tratamento, no contexto de pós-comercialização, foram notificados casos graves, que colocam a vida em risco, e por vezes fatais (ver secção 4.8). Se ocorrer encefalite ou meningite herpéticas, o medicamento deve ser suspenso e deve ser administrado o tratamento adequado para a encefalite ou meningite herpéticas.

A necrose aguda da retina (NAR) é uma infeção viral fulminante rara da retina causada pela família do vírus herpes (por ex. varicela zoster). A NAR foi observada em doentes tratados com este medicamento, e pode potencialmente provocar cegueira. Os doentes que apresentem sintomas oculares, tais como acuidade visual diminuída, vermelhidão e dor ocular devem ser encaminhados para um rastreio da retina para NAR. Após o diagnóstico clínico de NAR, deve ser considerada a interrupção deste medicamento nestes doentes.

Quando prescrevem este medicamento, os médicos devem estar cientes da possibilidade de ocorrência de outras infeções oportunistas durante a terapêutica, devendo incluí-las no diagnóstico diferencial de infeções que ocorrem em doentes tratados com Tysabri. Caso haja suspeita de uma infeção oportunista, o tratamento deve ser suspenso até se excluir a presença dessas infeções através de outras avaliações.

Se um doente que está a ser tratado com este medicamento desenvolver uma infeção oportunista, o tratamento com o medicamento deve ser definitivamente suspenso.

## Orientações educacionais

Todos os médicos que pretendam prescrever o medicamento têm que se familiarizar com as Informações para o Médico e Orientações de Tratamento.

Os médicos devem abordar com o doente o tema dos benefícios e riscos que a terapêutica com natalizumab pode proporcionar, fornecendo-lhe um cartão de Advertência ao Doente. Os doentes devem ser instruídos para que, caso desenvolvam qualquer infeção, informem o seu médico que estão a ser tratados com este medicamento.

Os médicos devem aconselhar os doentes acerca da importância de fazer as doses ininterruptamente, particularmente nos primeiros meses do tratamento (ver hipersensibilidade).

## Hipersensibilidade

Têm sido associadas a este medicamento reações de hipersensibilidade, incluindo, para a perfusão intravenosa, reações sistémicas graves (ver secção 4.8).

Estas reações ocorreram, geralmente, até 1 hora após a administração. O risco de hipersensibilidade era maior nas primeiras perfusões e em doentes novamente expostos ao tratamento após uma breve exposição inicial (uma ou duas perfusões) e um período alargado (três meses ou mais) sem tratamento. Contudo, o risco de reações de hipersensibilidade deve ser considerado em cada administração.

Os doentes devem ser mantidos em observação durante as injeções subcutâneas e na hora seguinte para verificar se existem sinais ou sintomas de reações à injeção, incluindo hipersensibilidade (ver secção 4.2 e 4.8). Devem estar disponíveis recursos para o tratamento de reações de hipersensibilidade.

Este medicamento deve ser descontinuado e deve ser iniciada a terapêutica apropriada aos primeiros sintomas ou sinais de hipersensibilidade.

Os doentes que tiverem sofrido uma reação de hipersensibilidade têm de descontinuar definitivamente o tratamento com natalizumab.

Os dados para a formulação subcutânea na população de doentes sem exposição prévia a Tysabri são limitados (ver secção 5.1).

## Tratamento concomitante com imunossuppressores

A segurança e a eficácia deste medicamento em combinação com outras terapêuticas imunossupressoras e antineoplásicas não foram totalmente estabelecidas. A utilização concomitante destes produtos com este medicamento pode aumentar o risco de infeções, incluindo infeções oportunistas, pelo que é contraindicado (ver secção 4.3).

Em ensaios clínicos de EM de fase 3, de perfusão intravenosa com natalizumab, o tratamento concomitante de surtos com um regime de curta duração com corticosteroides não esteve associado a um aumento da taxa de infeções. Pode recorrer-se a regimes curtos com corticosteroides em combinação com este medicamento.

## Tratamento anterior com terapêuticas imunossupressoras ou imunomoduladoras

Os doentes com um historial de tratamento com medicamentos imunossuppressores apresentam um risco aumentado de LMP.

Não foram efetuados estudos para avaliar a eficácia e a segurança deste medicamento em doentes transferidos de TMD com um efeito imunossupressor. Desconhece-se se os doentes que passam destas terapêuticas para este medicamento apresentam um risco aumentado de LMP; desta forma, estes

doentes devem ser monitorizados mais frequentemente (ou seja, de forma semelhante aos doentes que passam de imunossuppressores para este medicamento, ver Avaliação de LMP através de RM).

Deve tomar-se especial cuidado com doentes que foram tratados previamente com imunossuppressores, de modo a dar tempo suficiente para a recuperação da função imunitária. Os médicos têm de avaliar cada caso individualmente, de modo a determinar se existem indícios de um estado imunocomprometido antes de iniciar o tratamento (ver secção 4.3).

Ao transferir doentes de outra TMD para este medicamento, a semivida e o mecanismo de ação da outra terapêutica têm de ser considerados, de modo a evitar um efeito imunitário aditivo, minimizando simultaneamente o risco de reativação da doença. Recomenda-se um hemograma completo (incluindo linfócitos) antes de se iniciar o tratamento para assegurar que os efeitos imunitários da terapêutica anterior (ou seja, citopenia) se resolveram.

Os doentes podem ser transferidos diretamente de interferão beta ou acetato de glatirâmico para natalizumab desde que não existam sinais de anomalias importantes relacionadas com o tratamento, como por exemplo, neutropenia e linfopenia.

Ao passar do tratamento com fumarato de dimetilo, o período de eliminação deve ser suficiente para a recuperação da contagem linfocitária antes de se iniciar o tratamento.

Após a descontinuação de fingolimod, a contagem linfocitária regressa progressivamente ao intervalo normal no período de 1 a 2 meses após interromper a terapêutica. O período de eliminação deve ser o suficiente para a recuperação da contagem linfocitária antes de se iniciar o tratamento.

A teriflunomida é eliminada lentamente do plasma. Sem um procedimento de eliminação acelerado, a depuração da teriflunomida do plasma pode demorar entre vários meses até 2 anos. Recomenda-se um procedimento de eliminação acelerado conforme definido no Resumo das Características do Medicamento da Teriflunomida ou, alternativamente, o período de eliminação não deve ser inferior a 3,5 meses. É necessária precaução no que diz respeito a potenciais efeitos imunitários concomitantes ao transferir doentes de teriflunomida para este medicamento.

O alemtuzumab tem efeitos imunossuppressores profundos prolongados. Uma vez que se desconhece a duração real destes efeitos, não se recomenda iniciar tratamento com este medicamento após tratamento com alemtuzumab, a menos que os benefícios superem claramente os riscos para cada doente.

### Imunogenicidade

Exacerbações da doença ou acontecimentos relacionados com a injeção podem indicar o desenvolvimento de anticorpos contra o natalizumab. Em tais casos, a presença de anticorpos deve ser avaliada. Caso estes permaneçam positivos num teste de confirmação após, pelo menos, 6 semanas, o tratamento deve ser interrompido, visto que a presença de anticorpos persistentes está associada a uma diminuição substancial da eficácia deste medicamento e a um aumento da incidência de reações de hipersensibilidade (ver secção 4.8).

Visto que os doentes que tenham sido submetidos a uma breve exposição inicial a este medicamento e estando durante um período alargado sem tratamento possuem um maior risco de desenvolver anticorpos anti-natalizumab e/ou hipersensibilidade após administração de nova dose, deve ser avaliada a presença de anticorpos e, caso estes permaneçam positivos num teste de confirmação após, pelo menos, 6 semanas, o doente não deve receber mais tratamento com natalizumab (ver secção 5.1).

### Efeitos hepáticos

Durante a fase de pós-comercialização (ver secção 4.8), foram notificadas reações adversas graves espontâneas de lesões hepáticas. Estas lesões podem ocorrer em qualquer altura durante o tratamento, mesmo após a primeira administração. Nalguns casos, a reação reincidiu aquando da reintrodução do

tratamento. Nalguns doentes com um historial médico de provas hepáticas anormais, verificou-se uma exacerbação da prova hepática anormal, durante a toma de Tysabri. Os doentes devem ser monitorizados de modo adequado, quanto a um compromisso da função hepática, e ser informados de que devem contactar o seu médico em caso de sinais e sintomas que possam indicar a ocorrência de lesão do fígado, como a icterícia e os vómitos. Nos casos de lesão significativa do fígado, a toma deste medicamento deve ser interrompida.

#### Interromper a terapêutica

Se for tomada uma decisão de interromper o tratamento com natalizumab, o médico precisa de estar ciente de que o natalizumab se mantém na corrente sanguínea, e possui efeitos farmacodinâmicos (por exemplo, aumento da contagem de linfócitos) durante cerca de 12 semanas após a última dose. O início de outras terapêuticas durante este intervalo resultará numa exposição concomitante ao natalizumab. No caso de medicamentos como os interferões e o acetato de glatirâmico, a exposição concomitante com esta duração não esteve associada a riscos de segurança nos ensaios clínicos. Não se encontram disponíveis dados de doentes com EM relativamente à exposição concomitante com medicamentos imunossuppressores. A utilização destes medicamentos pouco tempo depois da suspensão do tratamento com natalizumab pode dar origem a um efeito cumulativo de imunossupressão. Isto deve ser cuidadosamente considerado caso a caso e poderá ser apropriado um período de eliminação do natalizumab. Nos ensaios clínicos, o recurso a ciclos curtos de esteroides utilizados para o tratamento de surtos não esteve associado a um aumento das infeções.

#### Teor de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose (300 mg de natalizumab), ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Natalizumab é contraindicado em combinação com outras TMD (ver secção 4.3).

#### Imunizações

Num estudo aberto aleatorizado de 60 doentes com surtos de EM não houve diferença significativa na resposta imunitária humoral a um antigénio de repetição (toxóide tetânico) e foi observada apenas uma resposta imunitária humoral ligeiramente mais lenta e reduzida a um neoantigénio (hemocianina da lapa) em doentes tratados com este medicamento durante 6 meses em comparação com um grupo de controlo não tratado. Não foram estudadas vacinas vivas.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar

Se uma mulher engravidar enquanto está a tomar este medicamento, deve considerar-se a hipótese de descontinuação do tratamento. A avaliação do benefício-risco da utilização deste medicamento durante a gravidez deve ter em consideração a condição clínica da doente e o possível regresso da atividade da doença após a interrupção do medicamento.

#### Gravidez

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver 5.3).

Dados de estudos clínicos, de um registo prospetivo de gravidez, dos casos pós-comercialização e da literatura disponível não sugerem um efeito da exposição a este medicamento no desfecho da gravidez.

O registo prospetivo completo de gravidez com Tysabri continha 355 gravidezes com resultados disponíveis. Ocorreram 316 nascimentos de nados-vivos, 29 dos quais foram notificados com

malformações. Dezasseis dos 29 foram classificadas como malformações graves. A taxa de malformações corresponde à taxa de malformações notificadas em outros registos de gravidez em doentes com EM. Não existe evidência de um padrão específico de malformações com este medicamento.

Não há estudos adequados e bem-controlados de terapêutica com natalizumab em mulheres grávidas.

No contexto de pós-comercialização, foram notificados casos de trombocitopenia em crianças que nasceram de mulheres expostas a natalizumab durante a gravidez. É recomendada a monitorização do número de plaquetas em recém-nascidos que nasceram de mulheres expostas a natalizumab durante a gravidez.

Este medicamento deve ser utilizado durante a gravidez apenas se claramente necessário. Se uma mulher engravidar enquanto estiver a receber natalizumab, deve ser considerada a descontinuação de natalizumab.

#### Amamentação

O natalizumab é excretado no leite materno. O efeito de natalizumab em recém-nascidos/bebês é desconhecido. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com natalizumab.

#### Fertilidade

Num dos estudos, foram observadas reduções na fertilidade da fêmea cobaia quando se utilizaram doses superiores à dose humana; o natalizumab não teve qualquer efeito sobre a fertilidade masculina. Considera-se improvável que o natalizumab afete o desempenho da fertilidade no ser humano na sequência da dose máxima recomendada.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Tysabri sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Podem ocorrer tonturas após a administração de natalizumab (ver secção 4.8).

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança observado para o natalizumab administrado por via subcutânea foi consistente com o perfil de segurança conhecido do natalizumab administrado por via intravenosa, com exceção da dor no local da injeção. A frequência global da dor no local de injeção foi frequente 4% (3/71) para participantes que receberam natalizumab 300 mg, de 4 em 4 semanas, por administração subcutânea.

Em ensaios controlados por placebo realizados em 1.617 doentes com EM tratados com natalizumab (perfusão intravenosa) durante um máximo de 2 anos (placebo: 1.135), ocorreram efeitos adversos que levaram à interrupção da terapêutica em 5,8% dos doentes tratados com natalizumab (placebo: 4,8%). Ao longo dos 2 anos de duração dos estudos, 43,5% dos doentes tratados com natalizumab referiram reações adversas ao medicamento (placebo: 39,6%).

Em ensaios clínicos com 6.786 doentes tratados com natalizumab (perfusão intravenosa e injeção subcutânea), as reações adversas mais frequentes foram cefaleias (32%), nasofaringite (27%), fadiga (23%), infecção do trato urinário (16%), náuseas (15%), artralgia (14%) e tonturas (11%) associadas com a administração de natalizumab.

#### Lista tabelar de reações adversas

Estão apresentadas na Tabela 1 abaixo as reações adversas decorrentes de estudos clínicos, estudos de segurança pós-autorização e relatórios espontâneos. No âmbito das classes de sistemas de órgãos,

estão indicadas nas seguintes categorias: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Muito raras ( $< 1/10.000$ ); Desconhecidas (não podem ser previstas com base nos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1: Reações adversas**

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Frequência das reações adversas				
	<i>Muito frequentes</i>	<i>Frequentes</i>	<i>Pouco frequentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Desconhecidas</i>
<i>Infeções e infestações</i>	Nasofaringite Infeção do trato urinário	Infeção por herpes	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	Herpes oftalmológico	Meningoencefalite herpética Neuropatia das células granulosas do vírus JC Retinopatia herpética necrotizante
<i>Doenças do sistema imunitário</i>		Hipersensibilidade	Reação anafilática Síndrome inflamatório de reconstituição imunitária		
<i>Doenças do sistema sanguíneo e linfático</i>		Anemia	Eosinofilia	Anemia hemolítica Glóbulos vermelhos nucleados	
<i>Doenças hepatobiliares</i>				Hiperbilirubinemia	Lesões hepáticas
<i>Pesquisas</i>		Aumento da enzima hepática Anticorpo específico do medicamento presente			
<i>Lesões, intoxicações e complicações procedimentais</i>	Reação relacionada com a perfusão				
<i>Perturbações respiratórias, torácicas e mediastinais</i>		Dispneia			
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Náuseas	Vômitos			
<i>Doenças gerais e alterações no local de administração</i>	Fadiga	Pirexia Arrepios Reação no local da perfusão Reação no local da injeção	Edema facial		
<i>Doenças da pele e do tecido subcutâneo</i>		Prurido Erupção cutânea Urticária		Angioedema	
<i>Doenças vasculares</i>		Ruborização			
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Tonturas Cefaleias				
<i>Doenças musculoesqueléticas e do tecido</i>	Artralgia				



Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Frequência das reações adversas				
	<i>Muito frequentes</i>	<i>Frequentes</i>	<i>Pouco frequentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Desconhecidas</i>
<i>conjuntivo</i>					

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade ocorreram, geralmente, no período de uma hora após a conclusão das injeções subcutâneas. O número de doentes analisados nos estudos DELIVER e REFINE foi baixo (ver secção 5.1).

Em ensaios clínicos controlados, com duração de 2 anos, realizados em doentes com EM, a receberem natalizumab por via intravenosa, ocorreram reações de hipersensibilidade num máximo de 4% dos doentes. Ocorreram reações anafiláticas/anafilactoides em menos de 1% dos doentes a receber este medicamento. As reações de hipersensibilidade ocorreram, geralmente, durante a perfusão ou até 1 hora após a conclusão da perfusão (ver secção 4.4). Na experiência pós-comercialização foram notificadas reações de hipersensibilidade que ocorreram juntamente com um ou mais dos seguintes sintomas associados: hipotensão, hipertensão, dor no peito, desconforto no peito, dispneia, angioedema, além de sintomas mais habituais como erupção cutânea e urticária.

#### Imunogenicidade

Em ensaios clínicos controlados de 2 anos realizados em doentes com EM, a receber natalizumab por via intravenosa, foram detetados anticorpos em 10% dos doentes. Desenvolveram-se anticorpos anti-natalizumab persistentes (um teste positivo, reproduzido na repetição do teste, pelo menos, 6 semanas mais tarde) em cerca de 6% dos doentes. Foram detetados anticorpos em apenas uma ocasião noutros 4% dos doentes. Os anticorpos persistentes estiveram associados a uma diminuição substancial da eficácia de natalizumab e ao aumento da incidência de reações de hipersensibilidade. Outras reações relacionadas com a perfusão, associadas a anticorpos persistentes incluíram rigidez, náuseas, vômitos e rubor (ver secção 4.4). No estudo DELIVER de 32 semanas em doentes com EM sem exposição prévia a natalizumab, foram desenvolvidos anticorpos anti-natalizumab persistentes em 1 indivíduo (4%) dos 26 participantes que receberam natalizumab por via subcutânea. Os anticorpos foram detetados apenas numa outra ocasião em mais 5 participantes (19%). No estudo REFINE de 60 semanas em doentes com EM, nenhum indivíduo (136 participantes) que tenha sido transferido da administração intravenosa de natalizumab para a administração subcutânea teve anticorpos anti-fármaco detetáveis durante o estudo (ver secção 5.1).

Se, ao fim de aproximadamente 6 meses de terapêutica, houver suspeita de anticorpos persistentes devido à eficácia reduzida ou devido à ocorrência de efeitos relacionados com a perfusão, estes podem ser detetados e confirmados com um novo teste, 6 semanas após o primeiro teste positivo. Tendo em conta que a eficácia pode ser reduzida ou que a incidência de reações de hipersensibilidade ou reações associadas à perfusão pode aumentar num doente com anticorpos persistentes, o tratamento deve ser suspenso em doentes que desenvolvam este tipo de anticorpos.

#### Infeções, incluindo LMP e infeções oportunistas

Em ensaios clínicos controlados, com duração de 2 anos, realizados em doentes com EM, a taxa de infeção foi aproximadamente 1,5 por doente/ano tanto em doentes tratados com natalizumab (via intravenosa) como com placebo. A natureza das infeções foi, de um modo geral, semelhante nos doentes tratados com natalizumab e com placebo. Foi referido um caso de diarreia provocada por cryptosporidium nos ensaios clínicos de EM. Noutros ensaios clínicos, foram referidos casos de outras infeções oportunistas, algumas das quais fatais. A maioria dos doentes não interrompeu a terapêutica com natalizumab durante as infeções e a recuperação ocorreu com o tratamento adequado.

Em ensaios clínicos (formulação intravenosa), a ocorrência de infecções por herpes (vírus Varicela-Zoster, vírus Herpes-simplex) foi ligeiramente mais frequente em doentes tratados com natalizumab do que em doentes tratados com placebo. Na experiência pós-comercialização, foram notificados casos graves, que colocaram a vida em risco, e por vezes fatais de encefalite e meningite causadas por herpes simplex ou varicela-zoster em doentes com esclerose múltipla a receber natalizumab. A duração do tratamento com natalizumab antes do início dos sintomas variou de alguns meses a vários anos (ver secção 4.4).

Na experiência pós-comercialização, foram notificados casos raros de necrose aguda da retina (NAR) em doentes tratados com este medicamento. Ocorreram alguns casos em doentes com infecções do sistema nervoso central (SNC) causadas por herpes (por ex. encefalite e meningite herpéticas). Casos graves de NAR, afetando um ou ambos os olhos, conduziram a cegueira em alguns doentes. O tratamento relatado nestes casos incluiu terapêutica antivírica e, em alguns casos, cirurgia (ver secção 4.4).

Foram referidos casos de LMP a partir de ensaios clínicos, estudos de observação pós-comercialização e vigilância passiva pós-comercialização. A LMP conduz normalmente a incapacidade grave ou morte (ver secção 4.4). Também foram notificados casos de NCG causada por JCV durante a utilização pós-comercialização deste medicamento. Os sintomas de NCG causada por JCV são semelhantes a LMP.

#### Efeitos hepáticos

Durante a fase de pós-comercialização, foram registados casos espontâneos de lesões hepáticas graves, aumento de enzimas hepáticas e hiperbilirubinemia (ver secção 4.4).

#### Anemia e anemia hemolítica

Foram notificados raros casos graves de anemia e anemia hemolítica em doentes tratados com natalizumab nos estudos observacionais pós-comercialização.

#### Mutagénese

Não foram observadas diferenças nas taxas de incidência ou na natureza de mutagénese entre doentes tratados com natalizumab e doentes tratados com placebo em mais de 2 anos de tratamento. No entanto, é necessária uma observação por períodos de tratamento mais prolongados antes de se poder excluir qualquer efeito do natalizumab sobre mutagénese (ver secção 4.3).

#### Efeitos em testes laboratoriais

Em ensaios clínicos controlados, com a duração de 2 anos, em doentes com EM, o tratamento com natalizumab esteve associado a aumentos dos linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos e glóbulos vermelhos nucleados na circulação. Não foram observados aumentos nos neutrófilos. O aumento dos linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos relativamente à linha basal variou entre 35% e 140% para tipos individuais de células, mas a contagem média de células manteve-se dentro dos limites normais com a administração por perfusão intravenosa. Durante o tratamento com este medicamento, foram observadas pequenas reduções nas contagens de hemoglobina (decréscimo médio 0,6 g/dl), hematócrito (decréscimo médio 2%) e glóbulos vermelhos (decréscimo médio  $0,1 \times 10^6/l$ ). Todas as alterações nas variáveis hematológicas voltaram aos valores anteriores ao tratamento, geralmente no prazo de 16 semanas da última dose do medicamento, não tendo as alterações estado associadas a sintomas clínicos. Na experiência pós-comercialização também tem havido notificações de eosinofilia (contagem de eosinófilos  $>1500/mm^3$ ) não acompanhada de sintomas clínicos. Nos casos em que a terapêutica foi descontinuada, os níveis elevados de eosinófilos voltaram aos valores normais.

#### População pediátrica

Foram avaliados acontecimentos adversos graves em 621 doentes pediátricos com EM incluídos numa meta-análise (ver também a secção 5.1). Dentro das limitações destes dados, não foram identificados

quaisquer novos sinais de segurança nesta população de doentes. Na meta-análise foi notificado 1 caso de meningite por herpes. Na meta-análise não foram identificados casos de LMP na meta-análise, no entanto, foi notificada LMP em doentes pediátricos tratados com natalizumab no contexto de pós-comercialização.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

### **4.9 Sobredosagem**

A segurança de doses superiores a 300 mg não foi adequadamente avaliada. A quantidade máxima de natalizumab que pode ser administrada com segurança não foi determinada.

Não existe nenhum antídoto conhecido para a sobredosagem de natalizumab. O tratamento consiste na descontinuação do medicamento e na terapêutica de suporte, conforme necessário.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, imunossuppressores seletivos, código ATC: L04AA23

#### Efeitos farmacodinâmicos

Natalizumab é um inibidor seletivo da molécula de adesão e liga-se à subunidade  $\alpha 4$  de integrinas humanas que se expressa acentuadamente na superfície de todos os leucócitos, à exceção dos neutrófilos. O natalizumab liga-se especificamente à integrina  $\alpha 4\beta 1$ , bloqueando a interação com o seu recetor cognato, molécula-1 de adesão às células vasculares (VCAM-1) e os ligandos, a osteopontina e um domínio alternativamente inserido de fibronectina, o segmento de ligação 1 (CS-1). O natalizumab bloqueia a interação da integrina  $\alpha 4\beta 7$  com a molécula 1 de adesão da célula de adressina mucosal (MadCAM-1). A perturbação destas interações moleculares impede a transmigração dos leucócitos mononucleares através do endotélio para o tecido parenquimal inflamado. Um outro mecanismo de atuação do natalizumab pode ser a supressão de reações inflamatórias ativas em tecidos doentes, inibindo a interação de leucócitos que revelam  $\alpha 4$  com os respetivos ligandos na matriz extracelular e em células parenquimais. Como tal, o natalizumab pode atuar de modo a suprimir a atividade inflamatória presente no local da doença e inibir a progressão do recrutamento de células imunes para os tecidos inflamados.

Na EM, crê-se que as lesões ocorrem quando linfócitos T ativados atravessam a barreira hematoencefálica. A migração dos leucócitos através da barreira hematoencefálica envolve interação entre moléculas de adesão em células inflamatórias e células endoteliais da parede do vaso. A interação entre  $\alpha 4\beta 1$  e os seus alvos é um componente importante da inflamação patológica no cérebro e a perturbação destas interações conduz à redução da inflamação. Em condições normais, a VCAM-1 não é expressa no parênquima cerebral. No entanto, na presença de citocinas pró-inflamatórias, aumenta a expressão da VCAM-1 nas células endoteliais e possivelmente em células da glia próximas dos locais da inflamação. No quadro da inflamação do sistema nervoso central (SNC) na EM, é a interação do  $\alpha 4\beta 1$  com a VCAM-1, CS-1 e a osteopontina que medeia a adesão firme e a transmigração de leucócitos para o parênquima cerebral e pode perpetuar a cascata inflamatória no tecido do SNC. O bloqueio das interações moleculares de  $\alpha 4\beta 1$  com os respetivos alvos reduz a atividade inflamatória presente no cérebro na EM e inibe a progressão do recrutamento de células imunes para os tecidos inflamados, reduzindo, assim, a formação ou o aumento das lesões resultantes da EM.

Com base nas relações de ligação de FC/ $\alpha$ 4 $\beta$ 1 integrina estabelecidas no modelo farmacocinético/farmacodinâmico atualizado da população, o EC50 de ligação de natalizumab a  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 integrina é estimado em 2,5 mg/L. Não houve diferença na ligação da integrina  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 depois de natalizumab 300 mg ter sido administrado, por via subcutânea ou intravenosa, de 4 em 4 semanas.

### Eficácia clínica

Com base nas semelhanças em farmacocinética e farmacodinâmica entre a administração intravenosa e subcutânea, são fornecidos os dados de eficácia da perfusão intravenosa, bem como os dos doentes que recebem a injeção subcutânea.

### Estudo clínico AFFIRM

A eficácia em monoterapêutica para perfusão intravenosa foi avaliada num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo com duração de 2 anos (estudo AFFIRM) em doentes com EMRS que sofreram, pelo menos, 1 surto clínico durante o ano anterior à inclusão no estudo e tiveram uma pontuação entre 0 e 5 na escala EDSS de Kurtzke. A média de idades era de 37 anos, com uma duração média da doença de 5 anos. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente numa proporção de 2:1 para receber natalizumab 300 mg (n = 627) ou placebo (n = 315), de 4 em 4 semanas até um máximo de 30 perfusões. Foram realizadas avaliações neurológicas de 12 em 12 semanas e sempre que houve suspeita de surto. Foram realizadas anualmente avaliações com imagiologia por RM para deteção de lesões T1-ponderadas captantes de gadolínio (Gd) e lesões hiperintensas T2.

As características e resultados do estudo são apresentados na Tabela 2.

<b>Tabela 2. Estudo AFFIRM: Principais características e resultados</b>		
Conceção	Monoterapêutica; ensaio de grupo paralelo, dupla ocultação, controlado por placebo e aleatorizado durante 120 semanas	
Participantes	RRMS (critérios de McDonald)	
Tratamento	Placebo / Natalizumab 300 mg IV de 4 em 4 semanas	
Endpoint de um ano	Taxa de surtos	
Endpoint de dois anos	Progressão na EDSS	
Endpoints secundários	Variáveis derivadas da taxa de surtos/ Variáveis derivadas da RM	
Participantes	Placebo	Natalizumab
Aleatorizados	315	627
Concluindo 1 ano	296	609
Concluindo 2 anos	285	589
Idade anos, mediana (intervalo)	37 (19-50)	36 (18-50)
Historial EM anos, mediana (intervalo)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Tempo desde diagnóstico, mediana de anos (intervalo)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Surtos nos últimos 12 meses, mediana (intervalo)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Baseline EDSS, mediana (intervalo)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
<b>RESULTADOS</b>		
Taxa anualizada de surtos		
Ao fim de um ano (endpoint primário)	0,805	0,261
Ao fim de dois anos	0,733	0,235
Um ano	Relação da taxa 0,33 IC <sub>95%</sub> 0,26; 0,41	

<b>Tabela 2. Estudo AFFIRM: Principais características e resultados</b>		
Dois anos	Relação da taxa 0,32 IC <sub>95%</sub> 0,26; 0,40	
Sem surto		
Ao fim de um ano	53%	76%
Ao fim de dois anos	41%	67%
Incapacidade		
Percentagem da progressão <sup>1</sup> (confirmação de 12 semanas; resultado primário)	29%	17%
	Proporção de risco 0,58, IC <sub>95%</sub> 0,43; 0,73, p<0,001	
Percentagem da progressão <sup>1</sup> (confirmação de 24 semanas)	23%	11%
	Proporção de risco 0,46, IC <sub>95%</sub> 0,33; 0,64, p<0,001	
RM (0-2 anos)		
Alteração mediana % no volume de lesão T2 hiperintensa	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Número médio de lesões T2 hiperintensas novas ou recentemente aumentadas	11,0	1,9 (p<0,001)
Número médio de lesões T1 hipointensas	4,6	1,1 (p<0,001)
Número médio de lesões captantes de gadolínio	1,2	0,1 (p<0,001)
<sup>1</sup> A progressão da incapacidade foi definida como, pelo menos, um aumento de 1,0 pontos na EDSS a partir de uma linha basal EDSS $\geq 1,0$ mantida durante 12 ou 24 semanas ou, pelo menos, um aumento de 1,5 pontos na EDSS a partir de uma linha basal de EDSS =0 mantida durante 12 ou 24 semanas.		

No subgrupo de doentes indicados para tratamento de EMSR em rápida evolução (doentes com 2 ou mais surtos e 1 ou mais lesões Gd+), a média da taxa anualizada de surtos foi de 0,282 no grupo tratado com natalizumab (n= 148) e 1,455 no grupo de placebo (n= 61) (p <0,001). A proporção de risco para progressão de incapacidade foi de 0,36 (IC 95%: 0,17, 0,76) p=0,008. Estes resultados foram obtidos a partir de uma análise *post hoc* e devem ser interpretados com precaução. Não se encontram disponíveis informações sobre a gravidade dos surtos antes da inclusão de doentes no estudo.

#### Programa de Observação de Tysabri (TOP)

A análise interina dos resultados (até maio de 2015) do Programa de Observação de Tysabri (*TYSABRI Observational Program TOP*) um estudo de fase 4, multicêntrico, de braço único (n = 5.770), que está a decorrer, demonstrou que os doentes que são transferidos de interferão beta (n= 3.255) ou AG (n = 1.384) para Tysabri demonstraram uma redução significativa, sustentada, da taxa anualizada de surtos (p< 0,0001). As pontuações médias da EDSS permaneceram estáveis ao longo de 5 anos. De forma consistente com os resultados de eficácia observados nos doentes que transitam de interferão beta ou AG para Tysabri, observou-se uma redução significativa da taxa anualizada de surtos (TAS) nos doentes transferidos de fingolimod (n = 147) para este medicamento, que permaneceu estável durante 2 anos, e as pontuações médias da EDSS permaneceram semelhantes desde o início do tratamento até ao Ano 2. Na interpretação destes dados, deve considerar-se o tamanho limitado da amostra e a duração de exposição mais curta a natalizumab para este subgrupo de doentes.

#### População pediátrica

Foi realizada uma meta-análise pós-comercialização utilizando dados de 621 doentes pediátricos com EM tratados com natalizumab (idade mediana de 17 anos, intervalo de idades de 7 a 18 anos, 91% com idade  $\geq 14$  anos). No âmbito desta análise, um subconjunto limitado de doentes com dados

disponíveis antes do tratamento (158 dos 621 doentes) demonstrou uma redução da TAS de 1,466 (IC 95% 1,337; 1,604) antes do tratamento para 0,110 (IC 95% 0,094; 0,128).

#### Extensão do intervalo de dose

Numa análise retrospectiva, pré-especificada, de doentes dos EUA com anticorpos anti-JCV positivos tratados com Tysabri (registo TOUCH) por administração intravenosa, o risco de LMP foi comparado entre doentes tratados com o intervalo posológico aprovado e doentes tratados com extensão do intervalo de dose, conforme identificado nos últimos 18 meses de exposição (EID, intervalo posológico médio de aproximadamente 6 semanas). A maioria (85%) dos doentes tratados com EID recebeu a posologia aprovada por  $\geq 1$  ano antes da alteração para EID. A análise interina demonstrou um menor risco de LMP em doentes tratados com EID (proporção de risco = 0,06 IC 95% da proporção de risco = 0,01 a 0,22). A eficácia deste medicamento quando administrado com EID não foi estabelecida e, portanto, o perfil benefício-risco da EID é desconhecido (ver secção 4.4).

A eficácia foi modelada para doentes que alteraram para intervalos posológicos mais prolongados após  $\geq 1$  ano de posologia aprovada deste medicamento por administração intravenosa e que não tiveram nenhum surto no ano anterior à alteração. A modelação estatística e simulação farmacocinética/farmacodinâmica atuais indicam que o risco de atividade da doença de EM para doentes que alteram para intervalos posológicos mais prolongados pode ser superior para doentes com peso corporal  $>80$  kg ou para aqueles com intervalos posológicos  $\geq 7$  semanas. Não foram concluídos estudos clínicos prospetivos para validar estes resultados.

Não estão disponíveis dados clínicos sobre a segurança ou eficácia desta extensão do intervalo de dose com a via de administração subcutânea.

#### Estudo clínico REFINE (formulação subcutânea, população pré-tratada com natalizumab [perfusão intravenosa] durante um mínimo de 12 meses)

A administração subcutânea foi avaliada num estudo aleatório, em ocultação, em grupo paralelo, de fase 2 (REFINE) que explorou a segurança, tolerabilidade, e eficácia de múltiplos regimes de natalizumab (300 mg intravenosos a cada 4 semanas, 300 mg subcutâneos a cada 4 semanas, 300 mg intravenosos a cada 12 semanas, 300 mg subcutâneos a cada 12 semanas, 150 mg intravenosos a cada 12 semanas e 150 mg subcutâneos a cada 12 semanas) em participantes adultos (n=290) com esclerose múltipla surto-remissão realizado durante um período de 60 semanas. Os participantes tinham recebido natalizumab durante, pelo menos, 12 meses e encontravam-se sem surtos durante 12 meses antes da aleatorização. O objetivo primário deste estudo foi explorar os efeitos de múltiplos regimes de natalizumab na atividade da doença e na segurança em doentes com EMSR. O *endpoint* primário deste estudo foi o número cumulativo de lesões ativas únicas combinadas (CUA) em RM (soma das novas lesões Gd+ na RM cerebral e das lesões novas ou lesões novas aumentadas hiperintensas em T2 não associadas a Gd+ nas imagens ponderadas em T1). A CUA média para o braço subcutâneo de 300 mg a cada 4 semanas foi baixa (0,02) e comparável aos 300 mg no braço intravenoso a cada 4 semanas (0,23). A CUA nos braços de tratamento a cada 12 semanas foi significativamente mais elevada do que nos braços de tratamento a cada 4 semanas, resultando na descontinuação precoce dos braços a cada 12 semanas. Devido à natureza exploratória deste estudo, não foram realizadas comparações de eficácia formais.

#### Estudo clínico DELIVER (formulação subcutânea, população sem exposição prévia a natalizumab)

A eficácia e segurança do natalizumab para administração subcutânea na população de EM sem exposição prévia a natalizumab foi avaliada num estudo aleatorizado de fase 1, aberto, de determinação de dose (DELIVER). Foram incluídos 12 participantes com EMSR e 14 participantes com EM secundária progressiva nos braços do tratamento subcutâneo. O objetivo primário do estudo foi comparar a farmacocinética (FC) e a farmacodinâmica (FD) de doses únicas de 300 mg de natalizumab via intramuscular ou subcutânea com doses de 300 mg de natalizumab via perfusão intravenosa em doentes com esclerose múltipla (EM). Os objetivos secundários incluíram a

investigação da segurança, tolerabilidade e imunogenicidade de doses repetidas de natalizumab via intramuscular e subcutânea. Um *endpoint* exploratório deste estudo incluiu o número de novas lesões Gd+ na RM cerebral desde a *baseline* até à Semana 32. Nenhum dos participantes tratados com natalizumab teve qualquer lesão Gd+ após a *baseline*, independentemente da sua fase da doença (EMSR ou EM secundária progressiva), da via de administração atribuída, ou da presença de lesões Gd+ na *baseline*. Nas populações de EMSR e de EM secundária progressiva, 2 doentes no grupo de 300 mg de natalizumab por via subcutânea apresentaram surtos comparativamente com 3 doentes no grupo de 300 mg de natalizumab por perfusão intravenosa. O tamanho pequeno das amostras e a variabilidade inter e intradoente impedem comparações significativas de dados de eficácia entre os grupos.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do natalizumab após administração subcutânea foi avaliada em 2 estudos. DELIVER foi um estudo fase 1, aleatorizado, aberto, de determinação de dose para avaliar a farmacocinética de natalizumab subcutâneo e intramuscular em participantes com EM (EMSR ou EM secundária progressiva) (n = 76). (ver secção 5.1 para uma descrição do estudo REFINE).

Foi realizada uma atualização da análise farmacocinética da população, que consistiu em 11 estudos (realizados com natalizumab administrado por via intravenosa e por via subcutânea) e dados com amostragem farmacocinética em série, conforme medida através de um ensaio padrão da indústria. Incluiu mais de 1.286 participantes a receber doses entre 1 e 6 mg/kg e doses fixas de 150/300 mg.

### Absorção

A absorção do local de injeção para a circulação sistémica após a administração SC (injeção subcutânea) foi caracterizada por uma absorção da primeira ordem com um modelo de atraso estimado de 3 horas. Não foram identificadas covariáveis.

A biodisponibilidade de natalizumab após a administração subcutânea foi de 82%, conforme estimado utilizando a análise farmacocinética atualizada da população. Após a administração SC de 300 mg de natalizumab, foram alcançados valores máximos ( $C_{max}$ ) em aproximadamente 1 semana ( $t_{max}$ : 5,8 dias, intervalo entre 2 e 7,9 dias).

A  $C_{max}$  média para os participantes com EMSR foi de 35,44  $\mu\text{g/ml}$  (intervalo entre 22,0 e 47,8  $\mu\text{g/ml}$ ), correspondendo a 33% dos valores máximos obtidos após administração IV.

Múltiplas doses subcutâneas de 300 mg administradas a cada 4 semanas resultaram em  $C_{min}$  comparável a 300 mg administrados por via intravenosa a cada 4 semanas. O tempo previsto para o estado estacionário foi de aproximadamente 24 semanas. Tanto na administração intravenosa como subcutânea de natalizumab (a cada 4 semanas) os valores de  $C_{min}$  resultaram em valores comparáveis de ligação da  $\alpha 4\beta 1$  integrina.

### Distribuição

Tanto as vias de administração intravenosa como subcutânea partilhavam os mesmos parâmetros de disposição FC ( $CL$ ,  $V_{ss}$  e  $t_{1/2}$ ) e os mesmos conjuntos de covariáveis como descrito na análise farmacocinética atualizada da população.

A mediana do volume de distribuição no estado de equilíbrio foi de 5,58 l (5,27-5,92 l, intervalo de confiança de 95%).

### Eliminação

A estimativa mediana da população para a *clearance* linear foi de 6,21 ml/h, (5,60-6,70 ml/h, intervalo de confiança de 95%), e a mediana de semivida estimada foi de 26,8 dias. O intervalo do percentil 95 da semivida terminal é de 11,6 a 46,2 dias.

A análise da população de 1.286 doentes explorou os efeitos de covariáveis selecionadas incluindo peso corporal, idade, sexo, presença de anticorpos antinatalizumab e formulação na farmacocinética. Apenas o peso corporal, a presença de anticorpos antinatalizumab e a formulação utilizada em estudos de Fase 2 demonstraram capacidade de influenciar a disposição do natalizumab. A *clearance* de natalizumab aumentou com o peso corporal numa forma menos proporcional, de tal forma que uma alteração de +/-43% no peso corporal resultou numa alteração apenas entre -38% e 36% na *clearance*. A presença de anticorpos antinatalizumab persistentes aumentou cerca de 2,54 vezes mais a *clearance* do natalizumab, consistente com as concentrações séricas reduzidas de natalizumab, observadas em doentes com resultado positivo para anticorpos persistentes.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

De maneira consistente com a atividade farmacológica do natalizumab, observou-se a circulação alterada de linfócitos sob a forma de glóbulos brancos bem como o aumento no peso do baço na maior parte dos estudos *in vivo*. Estas alterações foram reversíveis e não pareceram ter quaisquer consequências toxicológicas adversas.

O crescimento e a metástase de células tumorais de melanoma e células tumorais linfoblásticas de leucemia não aumentaram com a administração de natalizumab em estudos realizados com ratos.

Não foram observados quaisquer efeitos clastogénicos ou mutagénicos do natalizumab no teste de Ames ou em análises a aberrações cromossómicas humanas. O natalizumab não revelou quaisquer efeitos, em análises *in vitro*, de proliferação ou citotoxicidade da linha tumoral positiva de integrina  $\alpha 4$ .

Num dos estudos, foram observadas reduções na fertilidade da fêmea cobaia quando se utilizaram doses superiores à dose humana; o natalizumab não teve qualquer efeito sobre a fertilidade masculina.

O efeito do natalizumab sobre a reprodução foi avaliado em 5 estudos, 3 realizados com cobaias e 2 com macacos *cynomolgus*. Estes estudos não revelaram indícios de efeitos teratogénicos nem de efeitos sobre o crescimento das crias. Num estudo realizado com cobaias, observou-se uma pequena redução na taxa de sobrevivência das crias. Num estudo realizado com macacos, o número de abortos duplicou nos grupos tratados com natalizumab 30 mg/kg relativamente aos grupos de controlo correspondentes. Este foi o resultado de uma elevada incidência de aborto nos grupos tratados do primeiro *coorte* que não foi observado no segundo *coorte*. Não foram observados quaisquer efeitos nos índices de abortos em qualquer outro estudo. Um estudo realizado com macacos *cynomolgus* grávidas revelou alterações relacionadas com o natalizumab no feto que incluíam anemia ligeira, redução na contagem de plaquetas, aumento do peso do baço e diminuição do peso do fígado e do timo. Estas alterações estiveram associadas ao aumento de hematopoiese extramedular esplénica, atrofia do timo e hematopoiese hepática diminuída. As contagens de plaquetas também diminuíram em crias nascidas de mães tratadas com natalizumab até ao parto, não havendo, no entanto, qualquer indício de anemia nessas crias. Todas as alterações foram observadas com doses superiores à dose humana e foram revertidas após a depuração de natalizumab.

Nos macacos *cynomolgus* fêmea tratadas com natalizumab até ao parto, foram detetados níveis reduzidos de natalizumab no leite materno de alguns animais.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Fosfato de sódio monobásico mono-hidratado



Fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado  
Cloreto de sódio  
Polissorbato 80 (E 433)  
Água para preparações injetáveis

## **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

## **6.3 Prazo de validade**

2 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

As seringas pré-cheias (SPC) podem ser mantidas na sua embalagem original até 24 horas à temperatura ambiente (até 25°C). As SPC não podem ser devolvidas ao frigorífico. Não utilizar fontes externas de calor, tais como água quente, para aquecer as SPC.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Cada SPC consiste numa seringa pré-cheia de vidro (Tipo 1A) com uma rolha de borracha e uma proteção de agulha termoplástica rígida, contendo 1 ml de solução. Uma agulha de calibre 27 é pré-afixada à seringa. Cada SPC tem um sistema de proteção de agulha que cobrirá automaticamente a agulha exposta quando o êmbolo estiver completamente comprimido.

Embalagem com duas SPC por caixa.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Países Baixos

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/06/346/002

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 26 de março de 2021

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Biogen Inc  
5000 Davis Drive  
Research Triangle Park  
NC 27709-4627  
EUA

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS  
Biotek Allé 1  
DK-3400 Hillerød  
Dinamarca

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS  
Biotek Allé 1  
DK-3400 Hillerød  
Dinamarca

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Países Baixos

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização de risco**

Com base na forma como os doentes tratados com Tysabri são atualmente monitorizados a nível nacional, o Titular da AIM deverá discutir com as Autoridades Nacionais Competentes e chegará a acordo com estas quanto a medidas que visam melhorar ainda mais esta monitorização (por exemplo, registos, estudos de vigilância pós-comercialização), conforme apropriado. O Titular da AIM deve implementar as medidas acordadas para monitorização num prazo acordado com as Autoridades Nacionais Competentes.

O programa educacional tem por objetivo consciencializar os profissionais de saúde e os doentes/prestadores de cuidados de saúde sobre os potenciais fatores de risco para o desenvolvimento da LMP, o seu diagnóstico e tratamento, e a identificação e gestão de possíveis sequelas.

O Titular da AIM deve assegurar, em cada Estado Membro onde Tysabri é comercializado, a todos os médicos e doentes/prestadores de cuidados de saúde que se espera que prescrevam/utilizem Tysabri, o acesso/disponibilização dos seguintes materiais educacionais:

- Materiais educacionais para o médico:
  - Resumo das Características do Medicamento
  - Informações para o Médico e Orientações de Tratamento
- Pacote de informação para o doente:
  - Folheto informativo
  - Cartão de advertência ao doente
  - Formulários de início de tratamento e de continuação de tratamento
  - Formulário de suspensão de tratamento

Estes materiais educacionais devem conter os seguintes elementos essenciais:

**Informações para o Médico e Orientações de Tratamento:**

- Informação de referência sobre o risco aumentado de infeções atípicas/opportunistas, em particular LMP, que podem ocorrer com a terapêutica de Tysabri, contemplando uma discussão detalhada dos dados (incluindo **epidemiologia, etiologia e patologia**) relativos ao desenvolvimento da LMP em doentes tratados com Tysabri.
- Informação relativa à **identificação dos fatores de risco** para a LMP associada a Tysabri, incluindo detalhes sobre o algoritmo de estimativa de risco de LMP que resume o risco de LMP por fator de risco (estado dos anticorpos anti-John Cunningham Vírus [JCV], uso prévio de imunossuppressores, duração do tratamento [por ano de tratamento]) e estratificação deste risco por valor de índice quando aplicável.

- **Informação sobre a extensão do intervalo de dose para mitigação do risco de LMP**, incluindo um reforço do período posológico aprovado. A diminuição do risco de LMP baseia-se em dados de administração intravenosa. Não estão disponíveis dados clínicos sobre a segurança ou eficácia da dosagem de 6 em 6 semanas com administração subcutânea.
- Inclusão de **orientações de monitorização** para RM e anticorpos anti-JCV, baseadas no risco de LMP, incluindo períodos recomendados, protocolos e interpretação de resultados.
- Detalhes sobre o **diagnóstico de LMP**, incluindo princípios, avaliação clínica (incluindo RM e testes laboratoriais) e diferenciação entre LMP e EM.
- Recomendações de **tratamento** na eventualidade de casos de suspeita de LMP, incluindo considerações sobre a efetividade do tratamento PLEX e da gestão da IRIS associada.
- Detalhes do **prognóstico** da LMP, incluindo informação sobre melhoria de resultados observados em casos assintomáticos de LMP.
- Reforço de que, independentemente da presença ou ausência de fatores de risco de LMP, deve ser mantida uma vigilância clínica reforçada para LMP em todos os doentes tratados com Tysabri e durante 6 meses após **a interrupção da terapêutica**.
- Advertência de que todos dados disponíveis para caracterizar o risco de LMP resultam da via de administração intravenosa. Considerando os perfis de farmacodinâmica (FD) semelhantes, assume-se o mesmo risco de LMP e os mesmos fatores de risco relevantes para diferentes vias de administração.
- Reforço sobre a necessidade de discutir o perfil benefício-risco do tratamento com Tysabri com o doente e a exigência de disponibilizar o pacote de informação ao doente.

#### **Cartão de advertência ao doente:**

- Reforço para os doentes mostrarem o cartão a qualquer médico e/ou cuidador envolvido no seu tratamento e para manterem o cartão com eles durante 6 meses após a última dose do tratamento com Tysabri.
- Reforço para os doentes lerem cuidadosamente o folheto informativo antes de iniciarem Tysabri e não iniciarem Tysabri se existir um problema grave com o seu sistema imunitário.
- Reforço para os doentes não tomarem quaisquer outros medicamentos a longo prazo para a EM enquanto recebem Tysabri.
- Descrição da LMP, potenciais sintomas e gestão da LMP.
- Reforço de onde relatar os efeitos indesejáveis.
- Detalhes sobre o doente, médico e data de início de Tysabri.

#### **Formulários de início e continuação de tratamento:**

- Informações sobre a LMP e IRIS incluindo o risco de desenvolvimento de LMP durante o tratamento com Tysabri estratificado por tratamento anterior com imunossuppressores e infeção pelo vírus JC.

- Confirmação de que o médico discutiu os riscos de LMP e o risco da IRIS, se o tratamento for interrompido na sequência de suspeita de LMP e confirmação de que o doente percebeu os riscos de LMP e que recebeu uma cópia do formulário de início de tratamento e um cartão de advertência ao doente.
- Dados do doente e nome do prescritor.

O formulário de continuação de tratamento deve conter os elementos do formulário de início de tratamento e, além disso, a informação de que os riscos de LMP aumentam com a duração do tratamento e que o tratamento para além dos 24 meses envolve um risco adicional.

### **Formulário de suspensão de tratamento**

- Informação ao doente de que a LMP foi comunicada até 6 meses após a interrupção de Tysabri e, portanto, de que deve trazer consigo o cartão de advertência ao doente após a descontinuação do tratamento.
- Reforço dos sintomas de LMP e de quando a RM pode ser justificada.
- Notificação de efeitos indesejáveis.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TYSABRI 300 mg concentrado para solução para perfusão  
natalizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis de 15 ml de concentrado contém 300 mg de natalizumab (20 mg por ml).  
Quando diluída, a solução para perfusão contém aproximadamente 2,6 mg/ml de natalizumab.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

fosfato de sódio monobásico mono-hidratado; fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado; cloreto de sódio; polissorbato 80 (E 433) e água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

concentrado para solução para perfusão  
1 x frasco para injetáveis de 15 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa.  
Diluir antes da perfusão.  
Após a diluição, não agitar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS****7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/06/346/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

TYSABRI 300 mg concentrado para solução para perfusão  
natalizumab  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Diluir antes da perfusão. Após a diluição, não agitar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

15 ml

**6. OUTROS**

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

### EMBALAGEM EXTERIOR

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Tysabri 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
natalizumab

#### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 150 mg de natalizumab em 1 ml de solução

#### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

fosfato de sódio monobásico mono-hidratado; fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado; cloreto de sódio; polissorbato 80 (E 433) e água para preparações injetáveis.

#### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável  
2 seringas pré-cheias

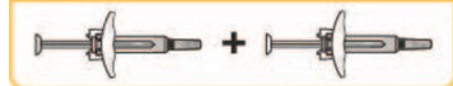
#### 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via subcutânea.  
Apenas para utilização única.

#### 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

#### 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar duas seringas de 150 mg.  
Dose completa = 300 mg.



#### 8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**Conservar no frigorífico.** Não congelar.

Guardar a seringa pré-cheia na embalagem original, a fim de proteger da luz.

As seringas podem ser deixadas à temperatura ambiente (até 25 °C) até 24 horas. Não voltar a colocar no frigorífico.

Registo da data e hora de saída do frigorífico:

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Países Baixos

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/06/346/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**TABULEIRO DA SERINGA**

**1. OUTRAS**

Utilizar duas seringas de 150 mg  
Dose completa = 300 mg



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Tysabri 150 mg solução injetável  
natalizumab  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 ml

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Tysabri 300 mg concentrado para solução para perfusão natalizumab

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

Além deste folheto, receberá um cartão de advertência ao doente. Este contém importantes informações de segurança que precisa de conhecer antes e durante o tratamento com Tysabri.

- Conserve este folheto e o cartão de advertência ao doente. Pode ter necessidade de os ler novamente. É importante que tenha o folheto e o cartão de advertência consigo durante o tratamento e durante seis meses após a última dose deste medicamento, dado que é possível a ocorrência de efeitos indesejáveis mesmo depois de ter parado o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo efeitos indesejáveis possíveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. **O que é Tysabri e para que é utilizado**
2. **O que precisa de saber antes de receber Tysabri**
3. **Como Tysabri é administrado**
4. **Efeitos indesejáveis possíveis**
5. **Como conservar Tysabri**
6. **Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **1. O que é Tysabri e para que é utilizado**

Tysabri é utilizado para o tratamento da esclerose múltipla (EM). Contém a substância ativa natalizumab. É designado por anticorpo monoclonal.

A EM causa inflamação no cérebro que provoca lesões nas células nervosas. Esta inflamação acontece quando os glóbulos brancos entram no cérebro e na medula espinhal. Este medicamento impede a passagem dos glóbulos brancos para o cérebro. Isto reduz os danos que a EM causa nos nervos.

#### **Sintomas da esclerose múltipla**

Os sintomas da EM variam de doente para doente, e no seu caso específico poderá sentir alguns ou nenhuns desses sintomas.

**Podem incluir:** problemas ao caminhar; sensação de dormência na face, braços ou pernas; problemas de visão; cansaço; sensação de desequilíbrio ou de desvanecimento; problemas de bexiga ou de intestinos; dificuldades de pensamento e de concentração; depressão; dor aguda ou crónica; problemas sexuais; rigidez e espasmos musculares.

Quando os sintomas se agravam subitamente, chama-se surto (também conhecido como exacerbação ou crise). Quando ocorre um surto, poderá sentir os sintomas repentinamente, no espaço de algumas horas ou lentamente, progredindo no espaço de alguns dias. Gradualmente estes sintomas irão, de um modo geral, melhorar (o que é designado por remissão).

#### **Como Tysabri pode ajudar**

Nos ensaios, este medicamento reduziu para cerca de metade o aumento da incapacidade causada pela EM e diminuiu a quantidade de crises de EM em cerca de dois terços. É possível que durante o tratamento com este medicamento não sinta qualquer melhoria, mas este poderá estar a contribuir para que a sua EM não se agrave.

## 2. O que precisa de saber antes de receber Tysabri

Antes de começar o tratamento com este medicamento, é importante que discuta com o seu médico os benefícios que pode esperar deste tratamento bem como os riscos que lhe estão associados.

### Não lhe pode ser administrado Tysabri

- Se tem **alergia** ao natalizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se **lhe tiver sido diagnosticada LMP** (*leucoencefalopatia multifocal progressiva*). A LMP é uma infeção pouco frequente do cérebro.
- Se o **seu sistema imunitário** tiver um problema grave (pode ser devido a doença, tal como o VIH, ou a um medicamento que está a tomar ou que tomou no passado (ver mais abaixo).
- Se estiver a tomar **medicamentos que afetem o sistema imunitário**, incluindo determinados outros medicamentos utilizados para tratar a EM. Estes medicamentos não podem ser utilizados com Tysabri.
- Se **tiver cancro** (a menos que se trate de um tipo de cancro de pele designado por carcinoma das células basais).

### Advertências e precauções

**Deve discutir com o seu médico** se Tysabri é o tratamento mais adequado para si. Faça-o antes de começar a tomar Tysabri, e quando tiver recebido Tysabri durante mais de dois anos.

### Possível infeção cerebral (LMP)

Algumas pessoas a quem foi administrado este medicamento (menos de 1 em 100) apresentaram uma infeção cerebral pouco frequente denominada LMP (*leucoencefalopatia multifocal progressiva*). A LMP pode conduzir a incapacidade grave ou morte.

- Antes de iniciar o tratamento, **todos os doentes realizarão análises ao sangue** orientadas pelo médico para a infeção pelo vírus JC. O vírus JC é um vírus comum que normalmente não provoca doença. No entanto, a LMP está ligada a um aumento do vírus JC no cérebro. A razão deste aumento em alguns doentes tratados com Tysabri não é clara. Antes e durante o tratamento, o seu médico irá analisar o seu sangue para verificar se tem anticorpos para o vírus JC, que são um sinal de que foi infetado pelo vírus JC.
- O seu médico providenciará uma **Ressonância Magnética (RM)**, que será repetida durante o tratamento para excluir LMP.
- **Os sintomas de LMP** podem ser semelhantes aos de um surto de EM (ver secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*). Também pode ter LMP até 6 meses depois de parar o tratamento com Tysabri.
- **Informe o seu médico, o mais rapidamente possível**, se notar que a sua EM está a agravar-se ou se notar quaisquer sintomas novos, enquanto está em tratamento com Tysabri ou até 6 meses após terminar o tratamento.
- **Informe o seu parceiro ou cuidadores** sobre aquilo a que devem estar atentos (ver também secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*). Alguns sintomas poderão ser difíceis de identificar por si próprio, como alterações de humor ou comportamentais, confusão, dificuldades de fala e

comunicação. Se tiver algum destes sintomas, **pode precisar de mais exames**. Mantenha-se alerta para sintomas até 6 meses após parar o tratamento com Tysabri.

- Guarde o cartão de advertência ao doente que o seu médico lhe deu. Inclui estas informações. Mostre-o ao seu parceiro ou a quem lhe presta cuidados de saúde.

**Três fatores podem aumentar o risco de LMP** com Tysabri. Se tiver dois ou mais destes fatores de risco, o risco é ainda maior:

- **Se tiver anticorpos para o vírus JC no seu sangue.** Estes são um sinal de que o vírus está no seu organismo. Fará análises antes e durante o tratamento com Tysabri.
- **Se for tratado durante um longo período de tempo** com Tysabri, especialmente se for superior a dois anos.
- **Se tiver tomado um medicamento denominado imunossupressor**, que reduz a atividade do seu sistema imunitário.

**Uma outra condição**, denominada de NCG por JCV (*neuropatia de células granulares por vírus JC*) também é causada pelo vírus JC e ocorreu em alguns doentes a receber Tysabri. Os sintomas de NCG por JCV são semelhantes aos da LMP.

**Para os doentes em menor risco de LMP**, o seu médico pode repetir o teste regularmente para verificar:

- Se continua a não ter anticorpos para o vírus JC no seu sangue.
- Se está em tratamento há mais de 2 anos, ainda tem um nível baixo de anticorpos do vírus JC no seu sangue.

### **Se alguém tiver LMP**

A LMP pode ser tratada e o tratamento com Tysabri será interrompido. No entanto, algumas pessoas sofrem uma reação ao ser-lhes removido Tysabri do organismo. Esta reação (designada por **IRIS** ou síndrome inflamatória de reconstituição da função imunitária) pode agravar o seu estado de saúde, incluindo agravamento do funcionamento cerebral.

### **Atenção a outras infeções**

Algumas infeções para além da LMP podem também ser graves e podem ser devidas a vírus, bactérias, e outras causas.

**Informe imediatamente um médico ou enfermeiro** se julgar ter uma infeção (ver também secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*).

### **Alterações nas plaquetas**

O natalizumab pode reduzir o número de plaquetas, as quais são responsáveis pela coagulação sanguínea. Isto pode resultar numa doença chamada trombocitopenia (ver secção 4), na qual o seu sangue poderá não coagular com a rapidez necessária para parar uma hemorragia. Pode levar a nódoas negras, bem como a outros problemas mais graves, tais como sangramento excessivo. Deve falar imediatamente com o seu médico caso tenha nódoas negras inexplicáveis, manchas vermelhas ou roxas na pele (as chamadas petéquias), sangramento de cortes na pele que não para ou que tem corrimento, sangramento prolongado das gengivas ou nariz, sangue na urina ou nas fezes ou sangramento na parte branca dos olhos.

### **Crianças e adolescentes**

Não dê este medicamento a crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

### Outros medicamentos e Tysabri

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

- **Não lhe pode** ser administrado este medicamento se atualmente estiver a ser tratado com medicamentos que afetam o seu **sistema imunitário**, incluindo alguns outros medicamentos para tratar a sua EM.
- Não poderá utilizar este medicamento se tiver tomado **anteriormente** alguns que afetem o seu sistema imunitário.

### Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

- **Se estiver grávida, não utilize este medicamento**, a menos que tenha discutido este assunto com o seu médico. Informe o seu médico sem falta se ficar grávida, se pensar que pode estar grávida ou se estiver a planear uma gravidez.
- **Não amamente enquanto estiver a utilizar Tysabri**. O seu médico irá ajudá-la a decidir se deve optar por parar de amamentar ou de utilizar o medicamento.

Se estiver grávida ou a amamentar, se pensar que pode estar grávida ou se está a planear ter um bebé, aconselhe-se com o seu médico antes de tomar este medicamento. O risco para o bebé e o benefício para a mãe serão tomados em consideração pelo seu médico.

### Condução de veículos e utilização de máquinas

As tonturas são um efeito secundário muito frequente. Se se sentir afetado, não deve conduzir ou utilizar máquinas.

### Tysabri contém sódio

Cada frasco deste medicamento contém 2,3 mmol (ou 52 mg) de sódio. Após a diluição para utilização, este medicamento contém 17,7 mmol (ou 406 mg) de sódio por dose. Tal deve ser considerado se estiver num regime alimentar com sódio controlado.

## 3. Como Tysabri é administrado

A perfusão intravenosa de Tysabri ser-lhe-á administrada por um médico com experiência no tratamento de EM. O seu médico poderá transferi-lo diretamente de outro medicamento para a EM para Tysabri se não existirem problemas causados pelo seu tratamento anterior.

- O seu médico irá pedir **análises ao sangue** de modo a testar se tem anticorpos para o vírus JC e outros possíveis problemas
- O seu médico providenciará uma **RM**, que será repetida durante o tratamento.
- **Para mudar de alguns medicamentos para a EM**, o seu médico pode aconselhá-lo a esperar algum tempo para garantir que a maior parte do medicamento anterior saiu do seu organismo.
- Para adultos, a dose recomendada é de 300 mg, administrada uma vez de 4 em 4 semanas.
- Tysabri tem de ser diluído antes de ser administrado. É administrado como soro numa veia (por perfusão intravenosa), geralmente num braço. Isto demora cerca de 1 hora.

- No fim deste folheto são disponibilizadas informações para médicos ou profissionais de saúde sobre como preparar e administrar o medicamento.

### **Se parar de usar Tysabri**

As administrações regulares com Tysabri são importantes, particularmente nos primeiros meses de tratamento. É importante que continue a tomar o medicamento enquanto você e o seu médico julgarem que está a ser benéfico. Os doentes que tenham recebido uma ou duas doses de Tysabri e que, em seguida, tenham estado três ou mais meses sem fazerem o tratamento, apresentaram maiores probabilidades de sofrerem uma reação alérgica quando recomeçaram o tratamento.

### **Verificação de reações alérgicas**

Alguns doentes tiveram uma reação alérgica a este medicamento. O seu médico poderá verificar se existem reações alérgicas durante a perfusão e durante 1 hora depois. Ver também a secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*.

### **Caso tenha falhado a dose de Tysabri**

Se falhar a dose habitual de Tysabri, combine com o médico a maneira de a receber logo que possa. Depois pode continuar a receber a sua dose de Tysabri de 4 em 4 semanas.

### **Tysabri funciona sempre?**

Em alguns doentes que recebem Tysabri, as defesas naturais do organismo podem impedir o medicamento de funcionar corretamente ao longo do tempo, à medida que o organismo desenvolve anticorpos para o medicamento. O seu médico pode decidir se este medicamento não está a funcionar adequadamente para si a partir de análises ao sangue e parar o tratamento, se necessário.

Caso ainda tenha dúvidas sobre Tysabri, fale com o seu médico. Utilize sempre este medicamento exatamente como descrito neste folheto ou de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Fale imediatamente com o seu médico ou enfermeiro** se notar algum dos seguintes.

### **Sinais de uma infeção do cérebro**

- Alterações na personalidade e no comportamento como confusão, delírio ou perda de consciência
- Ataques (convulsões)
- Dor de cabeça
- Náuseas/vómitos
- Rigidez do pescoço
- Sensibilidade extrema a luz intensa
- Febre
- Erupção na pele (em qualquer parte do corpo)

Estes sintomas podem ser causados por uma infeção do cérebro (*encefalite ou LMP*) ou da sua membrana de cobertura (*meningite*).

### **Sinais de outras infecções graves**

- Uma febre inexplicada
- Diarreia grave
- Falta de ar
- Tonturas prolongadas
- Dor de cabeça
- Perda de peso
- Apatia
- Visão alterada
- Dor ou vermelhidão no(s) olho(s)

### **Sinais de uma reação alérgica**

- Erupção na pele com comichão (*urticária*)
- Inchaço da face, lábios ou língua
- Dificuldade em respirar
- Dor ou desconforto no peito
- Subida ou descida da tensão arterial (o seu médico ou enfermeiro irão notar esta situação se estiverem a controlar a sua tensão arterial)

Estes são mais prováveis durante ou pouco tempo após a perfusão.

### **Sinais de um possível problema hepático**

- Amarelecimento da pele ou do branco dos olhos
- Urina escurecida
- Teste de função hepática anormal

**Fale imediatamente com um médico ou enfermeiro** se tiver algum dos efeitos indesejáveis enumerados acima ou se julgar ter uma infeção. **Mostre o seu cartão de advertência ao doente** e este folheto informativo a qualquer médico ou enfermeiro que o trate e não apenas ao seu neurologista.

### **Outros efeitos indesejáveis**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Infeção do trato urinário
- Dor de garganta e nariz a pingar ou entupido
- Dor de cabeça
- Tonturas
- Enjoo (*náuseas*)
- Dor nas articulações
- Cansaço
- Tonturas, enjoo (*náuseas*), comichão e arrepios durante ou pouco depois da perfusão

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Anemia (diminuição dos seus glóbulos vermelhos que pode tornar a sua pele pálida e fazê-lo sentir falta de ar ou sem energia)
- Alergia (*hipersensibilidade*)
- Arrepios
- Erupção na pele com comichão (irritação da pele/*urticária*)
- Enjoo (*náuseas*)
- Febre
- Dificuldade em respirar (*dispneia*)
- Vermelhidão no rosto ou no corpo (*rubor*)
- Infeções por herpes
- Desconforto à volta do local onde teve a sua perfusão. Pode ter dor, nódoa negra, vermelhidão, comichão ou inchaço



**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Alergia grave (reação anafilática).
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)
- Doença inflamatória após a suspensão do medicamento
- Inchaço facial
- Um aumento do número de glóbulos brancos (*eosinofilia*)
- Redução do número de plaquetas no sangue
- Facilidade em fazer nódulos negros (púrpura)

**Raros** (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- Infecção por herpes no olho
- Anemia grave (diminuição dos seus glóbulos vermelhos que pode tornar a sua pele pálida e fazê-lo sentir falta de ar ou sem energia)
- Inchaço grave debaixo da pele
- Níveis elevados de bilirrubina no sangue (*hiperbilirrubinemia*) que podem causar sintomas tais como amarelamento dos seus olhos ou da pele, febre e cansaço

**Desconhecidos** (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

- Infecções não habituais (as chamadas "*infecções oportunistas*")
- Danos no seu fígado

**Consulte o seu médico o mais rapidamente possível** se achar que tem uma infecção.

Também encontrará estas informações no cartão de advertência ao doente que o seu médico lhe deu.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico. Isto inclui possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Tysabri**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

### **Frasco para injetáveis fechado:**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

### **Solução diluída:**

Após a diluição, recomenda-se a utilização imediata. Se não for utilizada imediatamente, a solução diluída tem de ser conservada a uma temperatura entre 2°C a 8°C e a perfusão administrada nas 8 horas seguintes à diluição.

Não utilize este medicamento se notar a presença de partículas no líquido e/ou se o líquido no frasco para injetáveis apresentar descoloração.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Tysabri

A substância ativa é o natalizumab. Cada frasco para injetáveis de 15 ml de concentrado contém 300 mg de natalizumab (20 mg por ml). Quando diluída, a solução para perfusão contém aproximadamente 2,6 mg por ml de natalizumab.

Os outros componentes são:

Fosfato de sódio, monobásico, mono-hidratado

Fosfato de sódio, dibásico, hepta-hidratado

Cloreto de sódio (ver secção 2 “Tysabri contém sódio”)

Polissorbato 80 (E 433)

Água para preparações injetáveis

### Qual o aspeto de Tysabri e conteúdo da embalagem

Tysabri é um líquido transparente, incolor a ligeiramente turvo.

Cada caixa contém um frasco para injetáveis de vidro.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Países Baixos

### Fabricante

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS

Biotek Allé 1

DK-3400 Hillerød

Dinamarca

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

#### **Lietuva**

Biogen Lithuania UAB

Tel: +370 5 259 6176

#### **България**

ТП ЕВОФАРМА

Тел.: +359 2 962 12 00

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: + 352 2 219 12 18

#### **Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Tel: +420 255 706 200

#### **Magyarország**

Biogen Hungary Kft.

Tel.: +36 (1) 899 9883

#### **Danmark**

Biogen (Denmark) A/S

Tlf: +45 77 41 57 57

#### **Malta**

Pharma MT limited

Tel: +356 213 37008/9

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

**Eesti**  
Biogen Estonia OÜ  
Tel: +372 618 9551

**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**  
Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: +358 (0) 1 775 73 22

**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 76 57 40

**Latvija**  
Biogen Latvia SIA  
Tel: +371 68 688 158

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

**Norge**  
Biogen Norway AS  
Tlf: +47 23 40 01 00

**Österreich**  
Biogen Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

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

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

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

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

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

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

**Sverige**  
Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Biogen Idec (Ireland) Limited  
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

**Este folheto foi revisto pela última vez em .**

#### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

1. Inspeccionar o frasco para injetáveis de Tysabri quanto a partículas, antes da diluição e administração. Se se observarem partículas e/ou se o líquido no frasco para injetáveis não for incolor, transparente a ligeiramente opalescente, este não deve ser utilizado.
2. Utilizar técnica assética ao preparar o medicamento. Retirar a tampa de abertura fácil do frasco para injetáveis. Introduzir a agulha da seringa no frasco para injetáveis através do centro da rolha de borracha e retirar 15 ml de concentrado para solução injetável.
3. Adicionar os 15 ml de concentrado para solução injetável a 100 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Inverter suavemente a solução para misturar completamente. Não agitar.
4. Tysabri não pode ser misturado com outros medicamentos ou diluentes.
5. Inspeccionar visualmente o medicamento diluído para verificar se apresenta partículas ou descoloração antes da administração. Não utilizar se observar descoloração ou partículas estranhas.
6. O medicamento diluído deve ser utilizado o mais rapidamente possível e sempre nas 8 horas seguintes à diluição. Se o medicamento diluído for conservado a uma temperatura entre 2°C a 8°C (não congelar), deixe a solução atingir a temperatura ambiente antes da perfusão.
7. A solução diluída deve ser administrada por perfusão intravenosa ao longo de 1 hora a uma velocidade de aproximadamente 2 ml por minuto.
8. Após a conclusão da perfusão, lave a linha intravenosa com uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
9. Cada frasco para injetáveis destina-se apenas a uma única utilização.
10. De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome do medicamento (Tysabri) e o número do lote administrado devem ser registados de forma clara.
11. Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Tysabri 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia natalizumab

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

Além deste folheto, receberá um cartão de advertência ao doente. Este contém importantes informações de segurança que precisa de conhecer antes e durante o tratamento com Tysabri.

- Conserve este folheto e o cartão de advertência ao doente. Pode ter necessidade de os ler novamente. É importante que tenha o folheto e o cartão de advertência consigo durante o tratamento e durante seis meses após a última dose deste medicamento, dado que é possível a ocorrência de efeitos indesejáveis mesmo depois de ter parado o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. **O que é Tysabri e para que é utilizado**
2. **O que precisa de saber antes de receber Tysabri**
3. **Como Tysabri é administrado**
4. **Efeitos indesejáveis possíveis**
6. **Como conservar Tysabri**
6. **Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **1. O que é Tysabri e para que é utilizado**

Tysabri é utilizado para o tratamento da esclerose múltipla (EM). Contém a substância ativa natalizumab. É designado por *anticorpo monoclonal*.

A EM causa inflamação no cérebro que provoca lesões nas células nervosas. Esta inflamação acontece quando os glóbulos brancos entram no cérebro e na medula espinhal. Este medicamento impede a passagem dos glóbulos brancos para o cérebro. Isto reduz os danos que a EM causa nos nervos.

#### **Sintomas da esclerose múltipla**

Os sintomas da EM variam de doente para doente, e no seu caso específico poderá sentir alguns ou nenhuns desses sintomas.

Podem incluir: problemas ao caminhar; sensação de dormência na face, braços ou pernas; problemas de visão; cansaço; sensação de desequilíbrio ou de desvanecimento; problemas de bexiga ou de intestinos; dificuldades de pensamento e de concentração; depressão; dor aguda ou crónica; problemas sexuais; rigidez e espasmos musculares.

Quando os sintomas se agravam subitamente, chama-se surto (também conhecido como exacerbação ou crise). Quando ocorre um surto, poderá sentir os sintomas repentinamente, no espaço de algumas horas ou lentamente, progredindo no espaço de alguns dias. Gradualmente estes sintomas irão, de um modo geral, melhorar (o que é designado por remissão).

#### **Como Tysabri pode ajudar**

Nos ensaios, este medicamento reduziu para cerca de metade o aumento da incapacidade causada pela EM e diminuiu a quantidade de crises de EM em cerca de dois terços. É possível que durante o tratamento com este medicamento não sinta qualquer melhoria, mas este poderá estar a contribuir para que a sua EM não se agrave.

## 2. O que precisa de saber antes de receber Tysabri

Antes de começar o tratamento com este medicamento, é importante que discuta com o seu médico os benefícios que pode esperar deste tratamento bem como os riscos que lhe estão associados.

### Não lhe pode ser administrado Tysabri

- Se tem **alergia** ao natalizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se **lhe tiver sido diagnosticada LMP** (*leucoencefalopatia multifocal progressiva*). A LMP é uma infeção pouco frequente do cérebro.
- Se o **seu sistema imunitário** tiver um problema grave (Pode ser devido a doença (tal como o VIH) ou a um medicamento que tomou no passado (ver mais abaixo).
- Se estiver a tomar **medicamentos que afetem o sistema imunitário**, incluindo determinados outros medicamentos utilizados para tratar a EM. Estes medicamentos não podem ser utilizados Tysabri.
- Se **tiver cancro** (a menos que se trate de um tipo de cancro de pele designado por carcinoma das células basais).

### Advertências e precauções

**Deve discutir com o seu médico** se Tysabri é o tratamento mais adequado para si. Faça-o antes de começar a tomar este medicamento, e quando tiver recebido Tysabri durante mais de dois anos.

### Possível infeção cerebral (LMP)

Algumas pessoas a quem foi administrado este medicamento (menos de 1 em 100) apresentaram uma infeção cerebral pouco frequente denominada LMP (*leucoencefalopatia multifocal progressiva*). A LMP pode conduzir a incapacidade grave ou morte.

- Antes de iniciar o tratamento, **todos os doentes realizarão análises ao sangue** orientadas pelo médico para a infeção pelo vírus JC. O vírus JC é um vírus comum que normalmente não provoca doença. No entanto, a LMP está ligada a um aumento do vírus JC no cérebro. A razão deste aumento em alguns doentes tratados com Tysabri não é clara. Antes e durante o tratamento, o seu médico irá analisar o seu sangue para verificar se tem anticorpos para o vírus JC, que são um sinal de que foi infetado pelo vírus JC.
- O seu médico providenciará uma **Ressonância Magnética (RM)**, que será repetida durante o tratamento para excluir LMP.
- **Os sintomas de LMP** podem ser semelhantes aos de um surto de EM (ver secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*). Também pode ter LMP até 6 meses depois de parar o tratamento com Tysabri.
- **Informe o seu médico, o mais rapidamente possível**, se notar que a sua EM está a agravar-se ou se notar quaisquer sintomas novos, enquanto está em tratamento com Tysabri ou até 6 meses após terminar o tratamento.
- **Informe o seu parceiro ou cuidadores** sobre aquilo a que devem estar atentos (ver também secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*). Alguns sintomas poderão ser difíceis de identificar por si próprio, como alterações de humor ou comportamentais, confusão, dificuldades de fala e comunicação. Se tiver algum destes sintomas, **pode precisar de mais exames**. Mantenha-se alerta para sintomas até 6 meses após parar o tratamento com Tysabri.

- Guarde o cartão de advertência ao doente que o seu médico lhe deu. Inclui estas informações. Mostre-o ao seu parceiro ou a quem lhe presta cuidados de saúde.

**Três fatores podem aumentar o risco de LMP** com Tysabri. Se tiver dois ou mais destes fatores de risco, o risco é ainda maior:

- **Se tiver anticorpos para o vírus JC no seu sangue.** Estes são um sinal de que o vírus está no seu organismo. Fará análises antes e durante o tratamento com Tysabri.
- **Se for tratado durante um longo período de tempo** com Tysabri, especialmente se for superior a dois anos.
- **Se tiver tomado um medicamento denominado imunossupressor,** que reduz a atividade do seu sistema imunitário.

**Uma outra condição,** denominada de NCG por JCV (*neuropatia de células granulares por vírus JC*) também é causada pelo vírus JC e ocorreu em alguns doentes a receberem este medicamento. Os sintomas de NCG por JCV são semelhantes aos da LMP.

**Para os doentes em menor risco de LMP,** o seu médico pode repetir o teste regularmente para verificar:

- Se continua a não ter anticorpos para o vírus JC no seu sangue.
- Se está em tratamento há mais de 2 anos, ainda tem um nível baixo de anticorpos do vírus JC no seu sangue.

### **Se alguém tiver LMP**

A LMP pode ser tratada e o tratamento com Tysabri será interrompido. No entanto, algumas pessoas sofrem uma reação ao ser-lhes removido Tysabri do organismo. Esta reação (designada por **IRIS** ou síndrome inflamatória de reconstituição da função imunitária) pode agravar o seu estado de saúde, incluindo agravamento do funcionamento cerebral.

### **Atenção a outras infeções**

Algumas infeções para além da LMP podem também ser graves e podem ser devidas a vírus, bactérias, e outras causas.

**Informe imediatamente um médico ou enfermeiro** se julgar ter uma infeção (ver também secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*).

### **Crianças e adolescentes**

Não dê este medicamento a crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

### **Outros medicamentos e Tysabri**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

- **Não lhe pode ser administrado este medicamento** se atualmente estiver a ser tratado com medicamentos que afetam o seu **sistema imunitário**, incluindo alguns outros medicamentos para tratar a sua EM.
- Não poderá utilizar este medicamento se tiver tomado **anteriormente** alguns medicamentos que afetem o seu sistema imunitário.

### Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

- **Se estiver grávida, não utilize este medicamento**, a menos que tenha discutido este assunto com o seu médico. Informe o seu médico sem falta se ficar grávida, se pensar que pode estar grávida ou se estiver a planejar uma gravidez.
- **Não amamente enquanto estiver a utilizar Tysabri**. O seu médico irá ajudá-la a decidir se deve optar por parar de amamentar ou de utilizar o medicamento.

Se estiver grávida ou a amamentar, se pensar que pode estar grávida ou se está a planejar ter um bebé, aconselhe-se com o seu médico antes de tomar este medicamento. O risco para o bebé e o benefício para a mãe serão tomados em consideração pelo seu médico.

### Condução de veículos e utilização de máquinas

As tonturas são um efeito secundário muito frequente. Se se sentir afetado, não deve conduzir ou utilizar máquinas.

### Tysabri contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por cada dose de 300 mg, por isso é essencialmente “sem sódio”.

## 3. Como Tysabri é administrado

As injeções de Tysabri ser-lhe-ão administradas por um médico com experiência no tratamento de EM. O seu médico poderá transferi-lo diretamente de outro medicamento para a EM para Tysabri se não existirem sinais de problemas causados pelo seu tratamento anterior.

- O seu médico irá pedir **análises ao sangue** de modo a testar se tem anticorpos para o vírus JC e outros possíveis problemas
- O seu médico providenciará uma **RM**, que será repetida durante o tratamento.
- **Para mudar de alguns medicamentos para a EM**, o seu médico pode aconselhá-lo a esperar algum tempo para garantir que a maior parte do medicamento anterior saiu do seu organismo.
- Para adultos, a dose recomendada é de 300 mg, administrada uma vez de 4 em 4 semanas.
- Cada dose é dada como **duas injeções** debaixo da pele, na coxa, na barriga (abdómen) ou na parte de trás do braço. Isto demora até 30 minutos.
- No fim deste folheto são disponibilizadas informações para médicos ou profissionais de saúde sobre como preparar e administrar o medicamento.

### Se parar de usar Tysabri

As doses regulares com este medicamento são importantes, particularmente nos primeiros meses de tratamento. É importante que continue a tomar o medicamento enquanto você e o seu médico julgarem que está a ser benéfico. Os doentes que tenham recebido uma ou duas doses de Tysabri e que, em seguida, tenham estado três ou mais meses sem fazerem o tratamento, apresentaram maiores probabilidades de sofrerem uma reação alérgica quando recomeçaram o tratamento.



### **Verificação de reações alérgicas**

Alguns doentes tiveram uma reação alérgica a este medicamento. O seu médico verificará se existem reações alérgicas durante as injeções e durante 1 hora depois. Ver também a secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*.

### **Caso tenha falhado a dose de Tysabri**

Se falhar a dose habitual de Tysabri, combine com o médico a maneira de a receber logo que possa. Depois pode continuar a receber a sua dose de Tysabri de 4 em 4 semanas.

### **Tysabri funciona sempre?**

Em alguns doentes que recebem Tysabri, as defesas naturais do organismo podem impedir o medicamento de funcionar corretamente ao longo do tempo, à medida que o organismo desenvolve anticorpos para o medicamento. O seu médico pode decidir se este medicamento não está a funcionar adequadamente para si a partir de análises ao sangue e parar o tratamento, se necessário.

Caso ainda tenha dúvidas sobre Tysabri, fale com o seu médico. Utilize sempre este medicamento exatamente como descrito neste folheto ou de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Subcutâneo é abreviado como SC no rótulo da seringa.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Fale imediatamente com o seu médico ou enfermeiro** se notar algum dos seguintes.

### **Sinais de uma infeção do cérebro**

- Alterações na personalidade e no comportamento como confusão, delírio ou perda de consciência
- Ataques (convulsões)
- Dor de cabeça
- Náuseas/vómitos
- Rigidez do pescoço
- Sensibilidade extrema a luz intensa
- Febre
- Erupção na pele (em qualquer parte do corpo)

Estes sintomas podem ser causados por uma infeção do cérebro (*encefalite ou LMP*) ou da sua membrana de cobertura (*meningite*).

### **Sinais de outras infecções graves**

- Uma febre inexplicada
- Diarreia grave
- Falta de ar
- Tonturas prolongadas
- Dor de cabeça
- Perda de peso
- Apatia
- Visão alterada
- Dor ou vermelhidão no(s) olho(s)

### **Sinais de uma reação alérgica**

- Erupção na pele com comichão (*urticária*)
- Inchaço da face, lábios ou língua
- Dificuldade em respirar
- Dor ou desconforto no peito
- Subida ou descida da tensão arterial (o seu médico ou enfermeiro irão notar esta situação se estiverem a controlar a sua tensão arterial)

Estes são mais prováveis durante ou pouco tempo após a injeção.

### **Sinais de um possível problema hepático**

- Amarelecimento da pele ou do branco dos olhos
- Urina escurecida
- Teste de função hepática anormal

**Fale imediatamente com um médico ou enfermeiro** se tiver algum dos efeitos indesejáveis enumerados acima ou se julgar ter uma infeção. **Mostre o seu cartão de advertência ao doente** e este folheto informativo a qualquer médico ou enfermeiro que o trate e não apenas ao seu neurologista.

### **Outros efeitos indesejáveis**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Infeção do trato urinário
- Dor de garganta e nariz a pingar ou entupido
- Dor de cabeça
- Tonturas
- Enjoo (*náuseas*)
- Dor nas articulações
- Cansaço

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Anemia (diminuição dos seus glóbulos vermelhos que pode tornar a sua pele pálida e fazê-lo sentir falta de ar ou sem energia)
- Alergia (*hipersensibilidade*)
- Arrepios
- Erupção na pele com comichão (irritação da pele/*urticária*)
- Enjoo (*náuseas*)
- Febre
- Dificuldade em respirar (*dispneia*)
- Vermelhidão no rosto ou no corpo (*ruborização*)
- Infeções por herpes
- Desconforto à volta do local onde teve a sua injeção. Pode ter dor, nódoa negra, vermelhidão, comichão ou inchaço

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Alergia grave (reação anafilática).
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)
- Doença inflamatória após a suspensão do medicamento
- Inchaço facial
- Um aumento do número de glóbulos brancos (*eosinofilia*)

**Raros** (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- Infecção por herpes no olho
- Anemia grave (diminuição dos seus glóbulos vermelhos que pode tornar a sua pele pálida e fazê-lo sentir falta de ar ou sem energia)
- Inchaço grave debaixo da pele
- Níveis elevados de bilirrubina no sangue (*hiperbilirrubinemia*) que podem causar sintomas tais como amarelamento dos seus olhos ou da pele, febre e cansaço

**Desconhecidos** (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

- Infecções não habituais do cérebro e olhos
- Danos no seu fígado

**Consulte o seu médico o mais rapidamente possível** se achar que tem uma infecção.

Também encontrará estas informações no cartão de advertência ao doente que o seu médico lhe deu.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico. Isto inclui possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Tysabri**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

As seringas podem ser mantidas na sua embalagem original até 24 horas à temperatura ambiente (até 25 °C). As seringas não podem ser devolvidas ao frigorífico.

Manter as seringas dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não utilize este medicamento se notar a presença de partículas no líquido e/ou se o líquido na seringa apresentar descoloração.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Tysabri**

A substância ativa é o natalizumab.

Cada 1 ml da seringa pré-cheia contém 150 mg de natalizumab

Os outros componentes são:

Fosfato de sódio, monobásico, mono-hidratado,

Fosfato de sódio, dibásico, hepta-hidratado,

Cloreto de sódio (ver secção 2 “Tysabri contém sódio”),

Polissorbato 80 (E 433)  
Água para preparações injetáveis

### **Qual o aspeto de Tysabri e conteúdo da embalagem**

Tysabri é um líquido transparente incolor a ligeiramente amarelo, ligeiramente opalescente a opalescente.

Cada caixa contém duas seringas.

Tysabri está disponível em embalagens com 2 seringas pré-cheias

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Países Baixos

### **Fabricante**

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS  
Biotek Allé 1  
DK-3400 Hillerød  
Dinamarca

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13  
1171 LP Badhoevedorp  
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 5 259 6176

### **България**

ТП ЕВОФАРМА  
Тел.: +359 2 962 12 00

### **Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium N.V./S.A.  
Tél/Tel: + 352 2 219 12 18

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

Pharma MT limited  
Tel: +356 213 37008/9

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: +372 618 9551

### **Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: +47 23 40 01 00

**Ελλάδα**

Genesis Pharma SA  
Τηλ: +30 210 8771500

**España**

Biogen Spain SL  
Tel: +34 91 310 7110

**France**

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

**Hrvatska**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: +358 (0) 1 775 73 22

**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 76 57 40

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: +371 68 688 158

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: +43 1 484 46 13

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 8 594 113 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em .**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

---

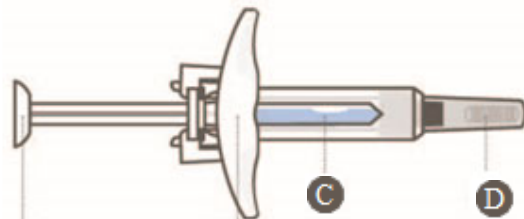
**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

A dose recomendada de 300 mg deve ser administrada usando duas seringas pré-cheias de 150 mg, ver secção 3 abaixo.

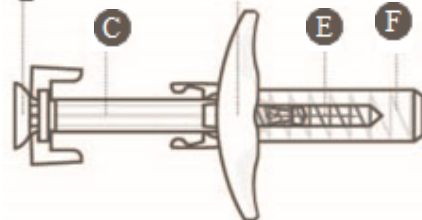
**Instruções para administração**

A seringa pré-cheia tem um sistema de proteção da agulha que será automaticamente ativado quando o êmbolo estiver completamente comprimido. Ao soltar o êmbolo, a proteção da agulha irá cobrir a agulha exposta.

Antes da administração



Após a administração



- A. Êmbolo
- B. Falange dos dedos
- C. Seringa pré-cheia (vidro)
- D. Proteção da agulha
- E. Agulha
- F. Resguardo da agulha

1. Retirar a embalagem da dose do frigorífico e deixar aquecer à temperatura ambiente (até 25°C) antes de administrar as injeções. O tempo de aquecimento recomendado é de 30 minutos.

**A data e hora da saída da embalagem do frigorífico têm de ser registadas na caixa.**

- Não utilizar **fontes externas de calor**, tal como água quente para aquecer as seringas pré-cheias.
- **Não** tocar ou voltar a tapar a agulha em nenhuma fase. Isto é para evitar ferimentos acidentais com a agulha.

2. **Retirar ambas as seringas** do tabuleiro. Verificar se o medicamento em cada seringa pré-cheia é uma solução incolor a ligeiramente amarela, ligeiramente opalescente e, principalmente, que se encontra livre de partículas visíveis. Poderá ver bolhas de ar nas janelas de visualização. Isto é normal e não irá afetar a dose.

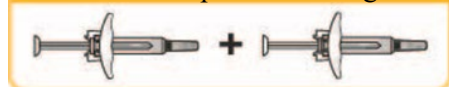
- **Verificar ambas** as seringas pré-cheias. **Não** as utilize se:
  - tiverem ultrapassado a data de validade marcada no rótulo da seringa (VAL).

**ou**

  - tiverem sido guardadas à temperatura ambiente (até 25°C) por mais de 24 horas.
  - a cor e clareza do líquido não for consistente com o acima mencionado ou se o líquido contiver partículas flutuantes.
  - existirem quaisquer sinais de danos (fissuras, lascas, etc.).
- Se notar algum dos sinais acima, contacte **imediatamente** os serviços farmacêuticos.

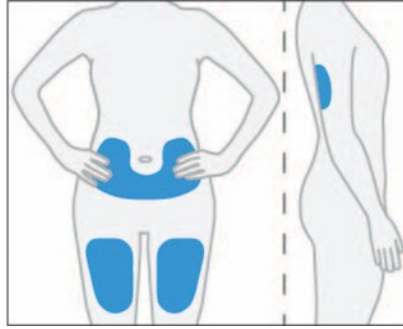
3. Uma dose completa é equivalente a duas seringas administradas consecutivamente num período de 30 minutos.

Utilizar duas seringas de 150 mg.  
Dose completa = 300 mg.



4. Utilizar uma técnica asséptica (limpa e sem germes) e uma superfície de trabalho plana durante o procedimento de injeção.

5. Escolher o primeiro local de injeção subcutânea na coxa, abdómen ou parte de trás do braço.

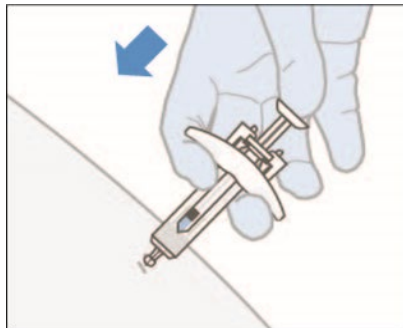


- **Não** injetar numa zona do corpo onde a pele esteja irritada, avermelhada, com nódoa negra, infetada ou com cicatrizes de qualquer forma.

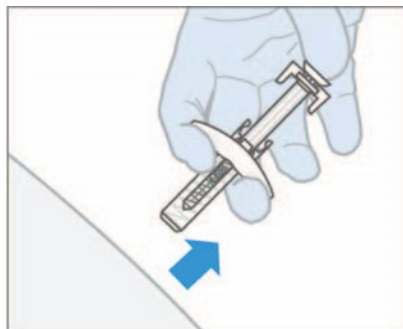
6. Dar a primeira injeção.

- Escolher um local de injeção e limpar a pele com um toalhete com álcool.
- Deixar o local de injeção secar por si só antes de injetar.
- **Não** tocar ou soprar novamente nesta área antes de dar a injeção.
- Retirar a proteção da agulha.
- Beliscar suavemente a pele à volta do local de injeção limpo, usando o polegar e o indicador para criar uma ligeira saliência.
- Segurar a seringa pré-cheia num ângulo de 45°-90° em relação ao local de injeção. Introduzir rapidamente a agulha diretamente na dobra da pele até a agulha estar totalmente inserida na pele.

7. Empurrar lentamente o êmbolo num movimento suave até que a seringa esteja completamente vazia. Não puxar o êmbolo de volta.



8. Antes de retirar a seringa, verificar se esta está vazia. Se vir algum sangue, pressionar com uma bola de algodão ou gaze no local. Não esfregar a pele após a injeção. Ao retirar a seringa do local da injeção, soltar o êmbolo ENQUANTO puxar a agulha diretamente para fora. Ao soltar o êmbolo, o protetor da agulha irá cobrir a agulha exposta.

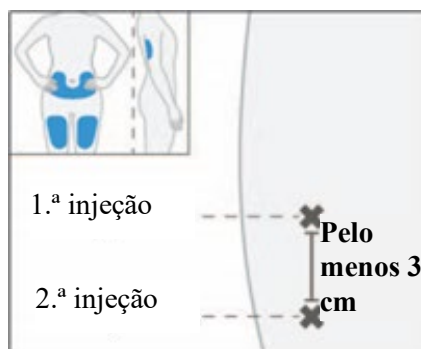


9. Administrar as injeções uma após a outra sem atrasos significativos. Caso a segunda injeção não possa ser administrada imediatamente após a primeira, a segunda injeção deve ser administrada, no

máximo, 30 minutos após a primeira injeção. A segunda injeção deve ser dada a, pelo menos, 3 cm do primeiro local de injeção.

Os doentes devem ser **observados durante as injeções subcutâneas e durante 1 hora depois** para sinais e sintomas de reações à injeção, incluindo hipersensibilidade. **Após as primeiras 6 doses de Tysabri**, independentemente da via de administração, os doentes devem ser observados após a injeção subcutânea de acordo com o parecer clínico.

Interromper imediatamente a injeção após a primeira observação de quaisquer sinais ou sintomas consistentes com uma reação alérgica [ver secção 4.4 do RCM].



10. Eliminar a seringa usada de acordo com as exigências locais.