

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

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/ml de natalizumab.

Natalizumab é um anticorpo recombinante humanizado da anti- α 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. Quando diluído em 100 ml de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), o medicamento contém 17,7 mmol (ou 406 mg) de sódio.

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 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 esclerose múltipla surto-remissão grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais surtos incapacitantes no espaço de um ano e com 1 ou mais lesões realçadas por gadolínio na ressonância magnética craniana ou um aumento significativo da carga de lesões T2 comparativamente com uma ressonância magnética anterior recente.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com TYSABRI 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 ressonância magnética.

Deve dar-se aos doentes tratados com TYSABRI o cartão de advertência ao doente e devem ser informados 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 de TYSABRI, 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 ressonância magnética.

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

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

A continuação da terapêutica deve 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 TYSABRI e da presença de anticorpos anti-vírus 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

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

Afeção hepática e compromisso 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 de TYSABRI em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não pode ser feita qualquer recomendação posológica. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1.

Modo de administração

TYSABRI 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.

TYSABRI não pode ser administrado como injeção em bólus.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao natalizumab 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.

Mutagénese 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 de TYSABRI 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 com TYSABRI 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 TYSABRI. 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 TYSABRI.

- Utilização de imunossupressores antes de receberem TYSABRI.

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 TYSABRI e receberam anteriormente terapêutica imunossupressora) têm um risco significativamente maior de sofrer LMP.

Em doentes tratados com TYSABRI 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 o documento de Informação para o Médico e Orientações de Tratamento.

Nos doentes considerados de alto risco, o tratamento com TYSABRI 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 o documento de Informação 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 TYSABRI. Recomenda-se o teste de anticorpos anti-JCV no soro antes do início da terapêutica com TYSABRI 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.

Avaliação de LMP através de RM

Antes de iniciar o tratamento com TYSABRI, 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 TYSABRI 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 TYSABRI 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 TYSABRI por períodos superiores a 2 anos (para mais informação ver as Informações para o Médico).

Não foram efetuados estudos para avaliar a eficácia e a segurança de TYSABRI em doentes transferidos de TMDs com um efeito imunossupressor. Desconhece-se se os doentes que passam destas terapêuticas para TYSABRI 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 TYSABRI).

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 para mais informação sobre a gestão de risco de LMP em doentes tratados com TYSABRI.

Se se suspeitar de LMP ou NCG por JCV, deve suspender-se 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 ressonância magnética, 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 (ver Orientação e formação). 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 de TYSABRI.

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 de TYSABRI 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 TYSABRI deve 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.

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

A IRIS ocorre em quase todos os doentes com LMP tratados com TYSABRI 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 Informação para o Médico e recomendações para a gestão para obter mais informações).

Infeções incluindo outras infeções oportunistas

Foram referidas outras infeções oportunistas com a utilização de TYSABRI, 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 TYSABRI (ver secção 4.8).

TYSABRI aumenta o risco de desenvolver encefalite e meningite causadas pelos vírus herpes simplex e varicela zoster. Em doentes com esclerose múltipla a receber TYSABRI 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 TYSABRI, 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 de TYSABRI nestes doentes.

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

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

Orientação e formação

Todos os médicos que pretendam prescrever TYSABRI têm que se familiarizar com o documento de Informação para o Médico e Orientações de Tratamento.

Os médicos devem abordar com o doente o tema dos benefícios e riscos que a terapêutica com TYSABRI 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 TYSABRI.

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 TYSABRI 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 a TYSABRI 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.

Descontinuar a administração de TYSABRI e iniciar a terapêutica apropriada aos primeiros sintomas ou sinais de hipersensibilidade.

Os doentes que tiverem sofrido uma reação de hipersensibilidade devem descontinuar definitivamente o tratamento com TYSABRI.

Tratamento concomitante com imunossuppressores

A segurança e a eficácia de TYSABRI em combinação com outras terapêuticas imunossupressoras e antineoplásicas não foram totalmente estabelecidas. A utilização concomitante destes produtos com TYSABRI 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 TYSABRI.

Tratamento anterior com terapêuticas imunossupressoras ou imunomoduladoras

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

Não foram efetuados estudos para avaliar a eficácia e a segurança de TYSABRI em doentes transferidos de TMDs com um efeito imunossupressor. Desconhece-se se os doentes que passam destas terapêuticas para TYSABRI 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 TYSABRI, 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 com TYSABRI (ver secção 4.3).

Ao transferir doentes de outra TMD para TYSABRI, 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 TYSABRI 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 TYSABRI 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 com TYSABRI.

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 com TYSABRI.

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 TYSABRI.

O alemtuzumab tem efeitos imunossupressores profundos prolongados. Uma vez que se desconhece a duração real destes efeitos, não se recomenda iniciar tratamento com TYSABRI 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 de TYSABRI 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 TYSABRI 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 TYSABRI.

Efeitos hepáticos

Durante a fase de pós-comercialização, 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 de TYSABRI. Nalguns doentes com uma história médica 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 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 de TYSABRI deve ser interrompida.

Interromper a terapêutica com TYSABRI

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 imunossupressores. 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 de TYSABRI

TYSABRI contém 2,3 mmol (ou 52 mg) de sódio por frasco para injetáveis de medicamento. Quando diluído em 100 ml de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), este medicamento contém 17,7 mmol (ou 406 mg) de sódio por dose. Para ser tido em consideração por doentes com um regime alimentar com sódio controlado.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

TYSABRI 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 antígeno de repetição (toxóide tetânico) e foi observada apenas uma resposta imunitária humoral ligeiramente mais lenta e reduzida a um neoantígeno (hemocianina da lapa) em doentes tratados com TYSABRI durante 6 meses em comparação com um grupo de controlo não tratado. Não foram estudadas vacinas vivas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

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 TYSABRI 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 TYSABRI.

Casos da literatura publicada notificaram situações de trombocitopenia e anemia transitórias, ligeiras a moderadas, observadas em crianças que nasceram de mulheres expostas a TYSABRI no seu terceiro trimestre de gravidez. Logo, é recomendado que os recém-nascidos de mulheres expostas ao medicamento durante o terceiro trimestre de gravidez sejam monitorizados para potenciais anomalias hematológicas.

Se uma mulher engravidar enquanto está a tomar TYSABRI, deve considerar-se a hipótese de descontinuação do medicamento. A avaliação do benefício-risco da utilização de TYSABRI 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.

Amamentação

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

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

Não foram realizados estudos com TYSABRI relativamente aos efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, como as tonturas são um efeito muito frequentemente notificado, os doentes que sofram esta reação adversa devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas até esta ter desaparecido.

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%).

As reações adversas de incidência mais elevada, identificadas a partir de ensaios controlados por placebo em doentes com esclerose múltipla a receber natalizumab à dose recomendada, são as tonturas, as náuseas, a urticária e a rigidez associadas a perfusões.

Lista tabular de reações adversas

Estão indicadas abaixo as reações adversas referidas com natalizumab, com uma incidência 0,5% superior ao referido com placebo.

As reações são referidas como termos preferenciais MedDRA na classe de sistemas de órgãos primários MedDRA. As frequências foram definidas da seguinte forma:

Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Reação Adversa	Categoria de frequência
Infecções e infestações	Infeção das vias urinárias	Muito frequente
	Nasofaringite	Muito frequente
Doenças do sistema imunitário	Urticária	Frequente
	Hipersensibilidade	Pouco frequente
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito frequente
	Tontura	Muito frequente
	Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)	Pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Vómitos	Frequente
	Náuseas	Muito frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Muito frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Arrepios	Frequente
	Pirexia	Frequente
	Fadiga	Muito frequente

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações à perfusão

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 rigidez.

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 TYSABRI. 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 antinatalizumab 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 TYSABRI 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).

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 TYSABRI. A duração do tratamento com TYSABRI 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 TYSABRI. 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 TYSABRI 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 TYSABRI 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. Durante o tratamento com TYSABRI, foram observadas pequenas reduções nas contagens de hemoglobina (decrécimo médio 0,6 g/dl), hematócrito (decrécimo médio 2%) e glóbulos vermelhos (decrécimo 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 com TYSABRI 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

Não foram descritos casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes 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 hemato-encefálica. A migração dos leucócitos através da barreira hemato-encefálica 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

A eficácia em monoterapêutica foi avaliada num estudo aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo com duração de 2 anos (estudo AFFIRM) em doentes com EM surto-remissão 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 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 ressonância magnética para deteção de lesões T1-ponderadas realçadas por gadolínio (Gd) e lesões hiperintensas T2.

As características e resultados do estudo são apresentados no quadro a seguir.

Estudo AFFIRM: Principais características e resultados		
Conceção	Monoterapêutica; ensaio de grupo paralelo duplamente cego, controlado por placebo e aleatorizado durante 120 semanas	
Indivíduos	RRMS (critérios de McDonald)	
Tratamento	Placebo / Natalizumab 300 mg IV de 4 em 4 semanas	
Ponto final de um ano	Taxa de surtos	
Ponto final de dois anos	Progressão na EDSS	
Pontos finais secundários	Variáveis derivadas da taxa de surtos/ Variáveis derivadas da ressonância magnética	
Indivíduos	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)
Linha base EDSS, mediana (intervalo)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
RESULTADOS		
Taxa anualizada de surtos		
Ao fim de um ano (ponto final primário)	0,805	0,261
Ao fim de dois anos	0,733	0,235
Um ano	Relação da taxa 0,33 IC _{95%} 0,26 ; 0,41	
Dois anos	Relação da taxa 0,32 IC _{95%} 0,26 ; 0,40	
Sem surto		
Ao fim de um ano	53%	76%
Ao fim de dois anos	41%	67%
Incapacidade		
Percentagem da progressão ¹ (confirmação de 12 semanas; resultado primário)	29%	17%
	Proporção de risco 0,58, IC _{95%} 0,43; 0,73, p<0,001	
Percentagem da progressão ¹ (confirmação de 24 semanas)	23%	11%
	Proporção de risco 0,46, IC _{95%} 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 realçadas por gadolínio	1,2	0,1 (p<0,001)

¹ 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 EM surto-remissão 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 TYSABRI (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 (95% CI: 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.

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 = 5770), que está a decorrer, demonstrou que os doentes que são transferidos de interferão beta (n = 3255) ou AG (n = 1384) 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 TYSABRI, 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 TYSABRI para este subgrupo de doentes.

Foi realizada uma meta-análise pós-comercialização utilizando dados de 621 doentes pediátricos com EM tratados com TYSABRI (idade mediana de 17 anos, intervalo de idades de 7-18 anos, 91% com idade ≥ 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).

Numa análise retrospectiva, pré-especificada, de doentes dos EUA com anticorpos anti-JCV positivos tratados com TYSABRI (registo TOUCH), o risco de LPM 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 ≥ 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 - 0,22). A eficácia de TYSABRI 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 ≥ 1 ano de posologia aprovada de TYSABRI 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 ≥ 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 ± 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 µg/ml e 29 µg/ml. O tempo previsto para alcançar o estado de equilíbrio foi de aproximadamente 36 semanas.

Foi realizada uma análise farmacocinética da população em amostras de mais de 1.100 doentes de EM a receber doses de natalizumab entre 3 e 6 mg/kg. Destes, 581 doentes receberam uma dose fixa de 300 mg como monoterapêutica. A média da clearance \pm DP em estado de equilíbrio foi $13,1 \pm 5,0$ ml/h, com uma semivida média \pm DP de 16 ± 4 dias. A análise explorou os efeitos de covariáveis selecionadas incluindo peso corporal, idade, sexo, função hepática e renal e a presença de anticorpos contra natalizumab na farmacocinética. Apenas o peso corporal e a presença de anticorpos antinatalizumab foram confirmados como capazes de influenciar a disposição do natalizumab. Concluiu-se que o peso corporal influencia a clearance numa forma menos proporcional, de tal forma que uma alteração de 43% no peso corporal resultou numa alteração entre 31% a 34 % na clearance. A alteração na clearance não foi clinicamente significativa. A presença de anticorpos persistentes antinatalizumab aumentou cerca de 3 vezes mais a clearance do natalizumab, consistente com as concentrações séricas do natalizumab reduzidas, observadas em doentes com resultado positivo para anticorpos persistentes, (ver secção 4.8).

Não foi estabelecida a farmacocinética de natalizumab em doentes pediátricos com EM. Não foi estudada a farmacocinética de natalizumab em doentes com insuficiência renal ou 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 bancos 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; 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 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 (E433)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

TYSABRI não deve 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 injectável 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 e 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 – 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 de TYSABRI 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 TYSABRI 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 TYSABRI para injetáveis de modo a misturar completamente. Não agitar.
- TYSABRI não deve 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 e 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>

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

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

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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 de Autorização de Introdução no Mercado (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 AIM deve implementar as medidas acordadas para monitorização num prazo acordado com as Autoridades Nacionais Competentes.

O Titular da AIM deve, após conversações e acordo com as Autoridades Nacionais Competentes em cada Estado Membro onde TYSABRI é comercializado, assegurar a distribuição a todos os médicos que pretendem prescrever TYSABRI, de um pacote para o médico contendo os seguintes elementos:

- Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo
- Informação para o médico sobre TYSABRI
- Cartão de Advertência do Doente
- Formulários de início do tratamento e de continuação do tratamento
- Formulário de suspensão de tratamento

A informação para o médico sobre TYSABRI deve conter os seguintes elementos essenciais:

- Que a terapêutica com TYSABRI 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.
- Informação de que existe a possibilidade de ocorrência com TYSABRI de infeções atípicas/opportunistas, em particular leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), e incluir:
 - Infeções oportunistas (para além de LMP):
 - TYSABRI aumenta o risco de desenvolver encefalite, meningite e necrose aguda da retina (NAR) causadas pelos vírus herpes simplex e varicela zoster
 - Orientação para o rastreio de NAR.
 - Que o risco de LMP aumenta com a duração crescente do tratamento e que o tratamento para além de 24 meses envolve riscos adicionais e outros fatores associados a um risco acrescido de desenvolvimento de LMP
 - Presença de anticorpos antivírus JC
 - Nível de resposta de anticorpos (índice) para doentes sem história de tratamento imunossupressor
 - Tratamento com imunossupressores antes da utilização de TYSABRI
 - Uma estratificação do risco de desenvolvimento de LMP com base nos fatores de risco identificados e a apresentação do risco de LMP num dado intervalo de tratamento bem como o risco cumulativo de LMP
 - O algoritmo de estimativa de risco de LMP resume o risco de LMP pelo estado dos anticorpos anti-vírus John Cunningham (JCV), uso prévio de imunossupressores e duração do tratamento (por ano de tratamento) e estratifica este risco por valor de índice quando aplicável.
 - A recomendação que os doentes devem realizar uma RM nos seguintes períodos:
 - Três meses antes do início do tratamento com TYSABRI
 - Anualmente durante o tratamento com TYSABRI
 - RMs mais frequentes (por exemplo, a intervalos de 3 a 6 meses) para doentes em risco elevado de LMP
 - Ao primeiro indício de quaisquer sintomas indicativos da possibilidade de LMP.
 - Descrição dos protocolos de RM para o início, rastreio de rotina e no caso de suspeita de LMP.

- Teste de anticorpos anti-JCV, frequência de teste, interpretação de resultados qualitativos e quantitativos, seroprevalência de anticorpos JCV e taxa de seroconversão ao longo do tempo
- Diagnóstico e prognóstico de LMP sintomática e assintomática
 - diferenciação entre LMP e EM
 - o reconhecimento e a intervenção precoces podem melhorar o resultado

Discussão sobre LMP em doentes tratados com TYSABRI

Durante os ensaios de extensão de pré-registo, foram notificados dois casos de LMP em doentes com EM, e uma avaliação completa da segurança revelou mais um caso num doente de um ensaio clínico com doença de Crohn. No contexto de pós-comercialização, o risco de LMP tem sido bem caracterizado nos primeiros 6 anos de tratamento com a identificação de diferentes níveis de risco de LMP em diferentes subgrupos de doentes.

Os doentes que tenham os três fatores de risco de LMP (i.e., apresentem um resultado positivo para anticorpos anti-JCV e tenham mais de 2 anos de tratamento com TYSABRI e que tenham recebido previamente terapêutica imunossupressora) têm um risco maior de desenvolver LMP. Em doentes tratados com TYSABRI 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 (i.e., o risco é maior naqueles com um índice elevado de anticorpos do que naqueles com um índice baixo). A evidência disponível atualmente 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 TYSABRI por períodos superiores a 2 anos.

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.

- Descrição da LMP e incidência. A análise do STRATIFY JCV demonstrou que a prevalência de anticorpos anti-JCV foi de aproximadamente 55%. A prevalência de anticorpos anti-JCV na UE foi reportada com uma variação de 48,8% a 69,5% na UE num estudo transversal de doentes com EM, independentemente do tratamento. Na população de EM, a prevalência de anticorpos anti-JCV aumentou com a idade e foi inferior nas mulheres do que nos homens em todas as coortes testadas. Em geral, a prevalência de anticorpos anti-JC não pareceu ser afetada pelo uso prévio de imunossupressores, pela exposição anterior a TYSABRI ou pela duração da exposição a TYSABRI.
- Os doentes, os respetivos parceiros e cuidadores são aconselhados sobre os sintomas que podem ser indicativos de LMP precoce e a necessidade de aconselhamento sobre a necessidade de estar atento a estes sintomas durante o tratamento com TYSABRI, e também durante aproximadamente 6 meses após a última dose de TYSABRI (foram também notificados casos de LMP até 6 meses após a última dose de TYSABRI em doentes que não tinham indicadores de LMP no momento da suspensão).
- Informação disponibilizada – Em todos os casos com indicação de investigação adicional da alteração no estado neurológico ou alteração na RM craniana, TYSABRI deve ser suspenso e não reiniciado até que outras patologias que não a EM tenham sido claramente excluídas. Não se espera que a suspensão do tratamento com TYSABRI, por curta duração (dias ou semanas), comprometa a eficácia da terapêutica, baseado na farmacodinâmica do medicamento.

A decisão de suspender TYSABRI em qualquer estadio pode ser baseada na apresentação clínica inicial, nas informações da RM, na evolução dos sintomas ou sinais e/ou na resposta ao tratamento com corticosteroide.

- o Confirmação de que TYSABRI deve ser permanentemente descontinuado se a LMP for confirmada.
- o Gestão da LMP
- o Estratégia de monitorização após a suspensão do tratamento com TYSABRI
- o A necessidade de informar os doentes acerca dos benefícios e riscos de TYSABRI e de disponibilizar-lhes:
 - Uma cópia do formulário de início do tratamento
 - Um cartão de advertência do doente incluindo um texto principal acordado pelo CHMP.
- o Se for necessário prolongar o tratamento por mais de 24 meses, a necessidade de informar os doentes acerca do risco aumentado de LMP e fornecer-lhes uma cópia do formulário de continuação do tratamento
- o É feita a descrição da Síndrome Inflamatória de Reconstituição da Função Imunitária (IRIS)

A deterioração neurológica clínica em doentes com LMP e/ou NCG por JCV pode ser causada pela destruição do tecido do SNC mediada pelo vírus JC, ou pela restauração da função imunitária, por uma reação inflamatória imunológica intracerebral conhecida como síndrome inflamatória de reconstituição da função imunitária (IRIS). Geralmente suspeita-se de IRIS quando doentes com LMP apresentam sinais de agravamento clínico, normalmente, mas nem sempre, acompanhados por exacerbação de lesões de LMP captantes de gadolínio, com ou sem efeito de massa na RM craniana. O agravamento clínico é o resultado de uma reação inflamatória local, incluindo edema, e manifesta-se com o agravamento dos sintomas neurológicos, incluindo hemiparesia, ataxia, anomalias da fala, perturbação visual, alterações cognitivas/comportamentais e convulsão (dependendo da localização da IRIS). Podem ocorrer sequelas graves, incluindo coma e morte. Embora seja de esperar que a carga viral JC no LCR diminua no contexto da IRIS, também é possível que possa aumentar, devido à quebra da barreira hematoencefálica (BHE) e à libertação do vírus JC de células lisadas durante a IRIS.

Em doentes tratados com TYSABRI, a IRIS ocorreu dentro de dias até várias semanas após a remoção de TYSABRI por plasmaferese (PLEX) ou imunoabsorção (IA). Embora a reação inflamatória após a reconstituição imunológica possa ser um passo necessário para remover as células infetadas pelo vírus JC, pode ser necessário tratar a reação imunitária ativa para prevenir potenciais danos causados pela IRIS (Talan 2009; Elston e Thacker 2009) e pode ser fatal, podendo, portanto, exigir tratamento numa unidade de cuidados intensivos. Por conseguinte, após a PLEX ou IA, a monitorização clínica periódica dos doentes, incluindo a monitorização por RM, pode ser útil para a deteção precoce da IRIS. O diagnóstico e o tratamento da IRIS é uma questão controversa e não existe consenso quanto ao seu tratamento. No entanto, foi recentemente sugerido que os corticosteroides podem ser úteis no tratamento da IRIS, particularmente em doentes com IRIS grave ou potencialmente fatal (Tan *et al.*, 2009, Clifford *et al.*, 2010). Os seguintes regimes de esteroides foram notificados na literatura para o tratamento da IRIS:

- 1) Prednisona oral 1,5 mg/kg/d × 2 semanas com redução superior a 2 meses
- 2) Metilprednisolona intravenosa (1 g/d durante 3 ou 5 d) com redução oral durante 2 meses

Se ocorrer deterioração adicional durante a redução de esteroides e se se considerar que esta se deve a reações inflamatórias contínuas ou novas, pode ser necessário um novo ciclo de esteroides com doses mais elevadas.

O tratamento profilático com esteroides não é recomendado atualmente. Como o conhecimento científico e médico, incluindo os critérios de diagnóstico e o tratamento da IRIS, está a evoluir rapidamente, entre em contacto com o departamento de assuntos médicos do seu país para obter as informações mais atualizadas sobre as recomendações de tratamento.

- Possibilidade de outras infeções oportunistas

- A necessidade de informar as Autoridades Nacionais Competentes acerca de quaisquer casos de LMP
- Informações sobre qualquer registo ou outro sistema de monitorização existente no Estado Membro e sobre como introduzir doentes

Informação sobre a Extensão do Intervalo de Dose (EID)

- Relembrar a posologia aprovada; referência cruzada ao RCM da UE
- Apresentar os resultados da análise TOUCH que demonstrou redução clínica e estatisticamente significativa do risco de LMP em doentes tratados com EID (intervalo posológico de 6 semanas) em comparação com o intervalo de dose padrão (intervalo posológico de 4 semanas).
- A alteração geralmente ocorreu após 1 ano (mediana de 25 doses com intervalo padrão) na definição secundária
- Informar sobre o estudo a decorrer que avalia a eficácia, tolerabilidade e segurança da alteração para EID após, pelo menos, 12 meses com a posologia aprovada.
- Apresentar dados de modelos de eficácia/farmacocinética/farmacodinâmica a partir de dados de ensaios clínicos que sugerem que a eficácia da administração a cada 6 semanas é mais semelhante à de 4 semanas se ocorrer >1 ano de tratamento a 4 semanas
- Apresentar dados de modelos de eficácia/farmacocinética/farmacodinâmica do estudo RESTORE, que indica que o risco do retorno da atividade da doença da EM é mais provável com o aumento do peso corporal (>80 kg) ou intervalos posológicos mais prolongados (>7 semanas). Monitorizar potenciais sinais de retorno da atividade da doença da EM em doentes com alteração do intervalo de dose.

O formulário de início de tratamento deve conter os seguintes elementos:

- Que o objetivo do formulário de início de tratamento é fornecer aos doentes informações sobre a LMP e a IRIS
- Informações sobre a PML e a 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 PML
- Confirmação de que o doente percebeu os riscos de LMP e que recebeu uma cópia do formulário e um cartão de advertência do doente
- Dados do doente, assinatura e data
- Nome do prescritor, assinatura e data

O formulário de continuação do tratamento deve conter os elementos do formulário de início do tratamento e, além disso, uma declaração 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.

O formulário de suspensão de tratamento

- Informar o doente de que a LMP foi reportada até 6 meses após a suspensão de Tysabri
- Relembrar os sintomas de LMP
- Quando a RM pode ser garantida
- Trazer consigo o cartão de advertência após a suspensão
- Notificação de efeitos secundários

Cartão de advertência do doente

- Relembrar o doente para mostrar o cartão a qualquer médico envolvido no seu tratamento
- Relembrar o doente da leitura atenta do folheto informativo antes de iniciar Tysabri
- Relembrar o doente para trazer o cartão consigo durante 6 meses após a última dose de Tysabri

- Relembrar para mostrar o cartão aos doentes e cuidadores e fornecer uma lista de sintomas que podem estar associados ao desenvolvimento da LMP
- Relembrar o doente para não iniciar Tysabri se houver um problema grave com o seu sistema imunológico
- Relembrar o doente para não tomar quaisquer outros medicamentos de longo prazo para a EM enquanto estiver a receber Tysabri
- Uma descrição da LMP, dos possíveis sintomas e gestão da LMP
- Um lembrete sobre infeções graves e a necessidade dos doentes falarem com o seu médico se tiverem uma infeção persistente grave
- Um lembrete sobre como reportar os efeitos secundários
- Informações sobre o doente, o médico assistente e a data de início do tratamento com Tysabri

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/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 (E433) e água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo para obter mais informações.

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

Manter 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 (2°C – 8°C). 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

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

TYSABRI 300 mg concentrado para solução para perfusão natalizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

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 do Doente que contém importantes informações de segurança que tem de conhecer antes e durante o tratamento com TYSABRI (pronuncia-se ti-ZA-bri).

- Conserve este folheto e o Cartão de Advertência do 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 de TYSABRI, dado que é possível a ocorrência de efeitos secundários mesmo depois de ter parado o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários 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 utilizar TYSABRI
3. Como utilizar TYSABRI
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar TYSABRI
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é TYSABRI e para que é utilizado

TYSABRI contém a substância ativa (natalizumab). Este ingrediente ativo é designado por anticorpo monoclonal. Estes anticorpos atuam ligando-se às proteínas no organismo de forma a que o efeito nocivo dessa proteína seja anulado.

TYSABRI é utilizado para o tratamento da esclerose múltipla (EM). A EM causa inflamação no cérebro que provoca lesões nas células nervosas. TYSABRI impede as células que provocam a inflamação de entrarem no cérebro, reduzindo os danos que a EM causa nos nervos.

Quais são os 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.

Esses 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 bem como 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).

Nos ensaios clínicos, TYSABRI reduziu para cerca de metade a progressão dos efeitos incapacitantes da EM e também diminuiu a quantidade de crises de EM em cerca de dois terços. É possível que no tratamento com TYSABRI não sinta qualquer melhoria, mas o medicamento poderá estar a contribuir para que a sua EM não se agrave.

2. O que precisa de saber antes de utilizar TYSABRI

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

Não utilize TYSABRI:

- Se tem alergia ao natalizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se o seu médico lhe tiver dito que sofre de LMP (leucoencefalopatia multifocal progressiva). A LMP é uma infeção rara do cérebro.
- Se o seu médico lhe disser que tem um problema grave no seu sistema imunitário (devido a doença, por exemplo, como o VIH ou devido a um medicamento que está a tomar ou que tomou anteriormente).
- Se estiver a tomar medicamentos que suprimem ou modulam o sistema imunitário, incluindo outros medicamentos utilizados para tratar a EM. Estes medicamentos não podem ser utilizados com TYSABRI (ver Outros medicamentos e TYSABRI, mais adiante).
- Se tiver um cancro ativo (a menos que se trate de um tipo de cancro de pele designado por carcinoma das células basais).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar TYSABRI.

Infeções

Informe o seu médico **imediatamente** se tem, ou pensa que tem, algum tipo de infeção (ver efeitos secundários). Algumas infeções que não a LMP também podem ser graves e devidas a vírus, bactérias, ou outras causas.

Ocorreram casos de uma infeção cerebral rara denominada LMP (leucoencefalopatia multifocal progressiva) ocorrida em doentes a quem foi administrado TYSABRI. A LMP pode conduzir a incapacidade grave ou morte.

- Os sintomas de LMP podem ser semelhantes aos de um surto de EM (por exemplo, fraqueza ou alterações na visão). Deste modo, se achar 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 parar o tratamento com TYSABRI, é muito importante consultar o seu médico o mais rapidamente possível.
- Fale com o seu parceiro ou cuidadores e informe-os sobre o seu tratamento. Poderão surgir sintomas dos quais poderá não se aperceber, como alterações de humor ou comportamentais, lapsos de memória, dificuldades de fala e comunicação, que o seu médico poderá ter que investigar mais para excluir a hipótese de LMP. Deve manter-se alerta para sintomas que possam surgir durante até 6 meses após parar o tratamento com TYSABRI.

- Também encontrará estas informações no Cartão de Advertência ao Doente que o seu médico lhe deu. É importante que guarde este Cartão de Advertência e que o mostre ao seu parceiro ou a quem lhe presta cuidados de saúde.

A LMP está associada a um aumento descontrolado do vírus JC no cérebro, embora a razão para este aumento em alguns doentes tratados com TYSABRI seja desconhecida. Uma condição designada de NCG por JCV (neuropatia de células granulares por vírus JC) também é causada pelo vírus JC e ocorreu em alguns doentes que receberam TSABRI. Os sintomas de NCG por JCV são semelhantes aos da LMP. O vírus JC é um vírus frequente que infeta muitas pessoas mas que normalmente não provoca doença perceptível.

O seu médico pode fazer-lhe análises ao sangue para verificar se tem anticorpos contra o vírus JC antes de iniciar o tratamento com TYSABRI. Estes anticorpos são um sinal de que foi infetado pelo vírus JC. O seu médico pode repetir estas análises ao sangue enquanto está em tratamento com TYSABRI para verificar se algo mudou.

O risco de LMP com TYSABRI é maior:

- Se tiver anticorpos contra o vírus JC no seu sangue.
- Quanto mais tempo estiver a fazer o tratamento, especialmente se está em tratamento há mais de dois anos.
- Se tiver tomado anteriormente um medicamento designado por imunossupressor. Estes medicamentos reduzem a atividade do sistema imunitário do seu organismo.

Se tiver os três riscos descritos acima, as suas probabilidades de ter LMP são maiores.

Se não tiver sido tratado anteriormente com imunossupressores e tiver recebido TYSABRI durante um período igual ou superior a 2 anos, o nível da sua resposta de anticorpos anti-JCV pode estar associado com o risco de LMP.

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

- Se não tiver anticorpos para o vírus JC no seu sangue OU
- Se tiver em tratamento há mais de 2 anos e tiver um nível baixo de anticorpos JCV no seu sangue.

Deve discutir com o seu médico se TYSABRI é o tratamento mais indicado para si antes de começar a tomar TYSABRI e caso esteja a tomar TYSABRI há mais de dois anos.

Em doentes com LMP, existe a probabilidade de ocorrer uma reação conhecida por IRIS (síndrome inflamatória de reconstituição da função imunitária) após o tratamento para a LMP, relacionada com a eliminação de TYSABRI do seu organismo. A IRIS pode agravar o seu estado de saúde, incluindo agravamento da função cerebral.

Reações alérgicas

Alguns doentes tiveram uma reação alérgica a TYSABRI. O seu médico vai estar atento a qualquer reação alérgica durante a perfusão e durante a hora seguinte.

O TYSABRI funciona sempre?

Em alguns doentes que utilizam TYSABRI, ao longo do tempo, o sistema de defesa natural do organismo poderá impedir que o TYSABRI atue corretamente (o organismo desenvolve anticorpos contra o TYSABRI). O seu médico deverá decidir se o TYSABRI está a atuar corretamente no seu caso fazendo análises ao seu sangue e, se for necessário, interromperá a terapêutica com TYSABRI.

Outros medicamentos e TYSABRI

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

- **Não pode** utilizar TYSABRI se estiver a ser tratado com outros medicamentos para a EM.
- Não poderá utilizar TYSABRI se estiver atualmente a tomar ou tiver tomado anteriormente 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 TYSABRI, a menos que tenha discutido este assunto com o seu médico. Informe o seu médico sem falta se estiver grávida, se pensar que pode estar grávida ou se estiver a planear uma gravidez.
- **Não** amamente enquanto estiver a utilizar TYSABRI. Deve discutir com o seu médico se deve optar por amamentar ou utilizar TYSABRI.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não existem estudos sobre os efeitos de TYSABRI na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Contudo, se sentir tonturas, um efeito secundário muito frequente, não deve conduzir ou utilizar máquinas.

TYSABRI contém sódio

Cada frasco de TYSABRI 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 utilizar TYSABRI

O TYSABRI ser-lhe-á administrado 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 houver sinais de anomalias causadas pelo seu tratamento anterior. O seu médico deve efetuar uma análise ao sangue de modo a testar se tem anomalias ou se tem anticorpos contra o vírus JC. Para mudar de alguns medicamentos para a EM, o seu médico poderá aconselhá-lo a esperar durante um determinado período de tempo para assegurar que a maior parte do medicamento anterior foi eliminado do seu corpo. Geralmente não se recomenda iniciar o tratamento com TYSABRI após tratamento com alemtuzumab. Se foi tratado com alemtuzumab, é necessário que haja uma avaliação rigorosa e uma conversa com o seu médico para decidir se é adequada uma mudança para TYSABRI.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

- A dose recomendada para adultos é de 300 mg administrada uma vez de 4 em 4 semanas.
- O 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 dadas informações para médicos ou profissionais de saúde sobre como preparar e administrar TYSABRI.

- É importante que continue a tomar o medicamento enquanto você e o seu médico pensarem que está a ser benéfico. As doses contínuas com TYSABRI são importantes, particularmente durante os primeiros meses de tratamento. Isto porque 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 retomaram o tratamento.

Caso se tenha esquecido de utilizar 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.

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.

Caso ainda tenha dúvidas sobre o TYSABRI, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

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

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

Sintomas de infeções graves, incluindo:

- 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)

Um grupo de sintomas causado por uma infeção grave do cérebro, incluindo:

- Alterações na personalidade e no comportamento como confusão, delírio ou perda de consciência, ataques (convulsões), cefaleia, náusea/vômito, rigidez do pescoço, sensibilidade extrema a luz intensa, febre, erupção cutânea (em qualquer parte do corpo).

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

Sinais de alergia a TYSABRI, durante ou imediatamente após a perfusão:

- Erupção na pele com comichão (irritação da pele)
- 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).

Sinais de um possível problema hepático:

- Amarelecimento da pele ou do branco dos olhos
- Urina escurecida.

TYSABRI também pode ter outros efeitos secundários.

Os efeitos secundários estão listados abaixo relativamente à frequência com que foram comunicados em ensaios clínicos:

Efeitos secundários muito frequentes que podem afetar mais de 1 em 10 pessoas:

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

Efeitos secundários frequentes que podem afetar 1 em 10 pessoas:

- Arrepios
- Erupção na pele com comichão (irritação da pele)
- Vômitos
- Febre

Efeitos secundários pouco frequentes que podem afetar 1 em 100 pessoas:

- Alergia grave (hipersensibilidade).
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

Efeitos secundários raros que podem afetar 1 em 1000 pessoas:

- Infecções não habituais (as chamadas "Infecções oportunistas")
- Anemia grave (diminuição dos seus glóbulos vermelhos que pode tornar a sua pele pálida e fazê-lo sentir falta de ar ou sem energia)

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

Mostre o cartão de advertência e este folheto informativo a qualquer médico que esteja envolvido no seu tratamento e não apenas ao seu neurologista.

Também encontrará estas informações no Cartão de Advertência do Doente que o seu médico lhe deu.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, 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 (2°C – 8°C).

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 e 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/ml). Quando diluída, a solução para perfusão contém aproximadamente 2,6 mg/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 (E433)

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

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

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

България

ТП ЕВОФАРМА
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

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

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 40

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

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

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

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 a solução TYSABRI injetável 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 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 de TYSABRI para misturar completamente. Não agitar.
4. TYSABRI não deve 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 e 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/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.

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIÊNTIFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para natalizumab, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

O Titular da AIM conduziu uma análise retrospectiva sobre o impacto da troca de plasma/plasmaferese (PLEX) sobre o resultado (2 anos de sobrevivência pós-LMP) da leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao natalizumab. Esta análise sugeriu que a PLEX não está associada a um efeito estatisticamente significativo na sobrevivência e parece não ter impacto na melhoria dos resultados pós-LMP. Como a PLEX é utilizada com frequência na prática clínica para tratamento da LMP, o PRAC decidiu que os médicos devem ser informados sobre os novos dados da PLEX através de uma atualização das secções 4.4 e 5.2 do RCM.

Além disso, o Titular da AIM propôs a atualização das frequências de reações adversas a medicamentos (RAM) de alguns acontecimentos adversos (de “frequentes” para “muito frequentes”) na secção 4.8 do RCM e Folheto Informativo. As alterações nas frequências de RAM são para corrigir erros tipográficos e são consideradas aceitáveis.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a natalizumab, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) natalizumab se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.