

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

Tyruko 300 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 20 mg de natalizumab.

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

Natalizumab é um anticorpo recombinante humanizado da anti- α 4-integrina, produzido numa linhagem celular de ovário de hamster chinês (CHO) por meio de tecnologia DNA recombinante.

Excipiente com efeito conhecido

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução incolor, transparente a ligeiramente opalescente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

- Doentes com elevada atividade da doença apesar de um regime de tratamento completo e adequado com, pelo menos, uma terapêutica modificadora da doença (TMD) (para obter informação sobre as exceções e períodos de eliminação ver secções 4.4 e 5.1).
- ou
- Doentes com EMSR grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais surtos incapacitantes no espaço de um ano e com 1 ou mais lesões captantes de gadolínio na Ressonância Magnética (RM) cranioencefálica ou um aumento significativo da carga de lesões T2 comparativamente com uma RM anterior recente.

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

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

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

Posologia

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

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

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

Readministração

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

Populações especiais

Idosos

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

Compromisso renal e hepático

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

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

População pediátrica

A segurança e eficácia de natalizumab em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Este medicamento destina-se a utilização por via intravenosa.

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

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

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

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

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

4.3 Contraindicações

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

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).

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

Combinação com outras TMDs.

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

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

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

- A presença de anticorpos anti-JCV.

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

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

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

Em doentes com anticorpos anti-JCV positivos, a extensão do intervalo de dose de natalizumab (intervalo posológico médio de aproximadamente 6 semanas) sugere estar associada a um menor risco de LMP em comparação com a posologia aprovada. Caso seja utilizada a extensão do intervalo de dose, recomenda-se precaução porque a eficácia da extensão do intervalo de dose não está estabelecida e o perfil benefício-risco associado é atualmente desconhecido (ver secção 5.1, *Administração intravenosa em Q6W*). Para mais informação consulte as Informações para o Médico e Orientações de Tratamento.

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

Teste de anticorpos anti-JCV

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

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

O teste de anticorpos anti-JCV deve ser realizado utilizando um teste de diagnóstico *in vitro* com marcação CE com a finalidade prevista correspondente. Se não estiver disponível um teste de diagnóstico *in vitro* com marcação CE, deve realizar-se o teste de anticorpos anti-JVC utilizando um teste alternativo validado.

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

Avaliação de LMP através de RM

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

- Doentes com os três fatores de risco para LMP (ou seja, são positivos para anticorpos anti-JCV, receberam tratamento com este medicamento por um período superior a 2 anos, e terapêutica anterior com imunossuppressores),
- ou
- Doentes com um índice elevado de anticorpos anti-JCV que receberam tratamento com este medicamento por um período superior a 2 anos e sem história prévia de terapêutica imunossupressora.

A evidência atual sugere que o risco de LMP é baixo, para valores de índice baixos e aumenta substancialmente para valores de índice elevados para doentes que foram tratados com natalizumab por períodos superiores a 2 anos. Os limiares dos valores de índice para risco baixo/elevado de LMP dependem do teste específico de anticorpos anti-JCV utilizado (para mais informação ver as Informações para o Médico e Orientações de Tratamento).

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

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

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

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

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

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

Foi notificada LMP após a descontinuação de natalizumab 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 Tyruko.

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

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

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

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

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

Infeções incluindo outras infeções oportunistas

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

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

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

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

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

Orientações educacionais

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

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

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

Hipersensibilidade

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

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

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

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

Tratamento concomitante com imunossupressores

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

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

Tratamento anterior com terapêuticas imunossupressoras ou imunomoduladoras

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

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

Ao transferir doentes de outra TMD para este medicamento, a semivida e o mecanismo de ação da outra terapêutica têm de ser considerados, de modo a evitar um efeito imunitário aditivo, minimizando

simultaneamente o risco de reativação da doença. Recomenda-se um hemograma completo (incluindo linfócitos) antes de se iniciar o tratamento para assegurar que os efeitos imunitários da terapêutica anterior (ou seja, citopenia) se resolveram.

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

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

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

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

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

Imunogenicidade

Exacerbações da doença ou acontecimentos relacionados com a perfusão podem indicar o desenvolvimento de anticorpos contra o natalizumab. Em tais casos, a presença de anticorpos deve ser avaliada. Caso estes permaneçam positivos num teste de confirmação após pelo menos 6 semanas, o tratamento deve ser interrompido, visto que a presença de anticorpos persistentes está associada a uma diminuição substancial da eficácia de natalizumab 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 natalizumab e estando durante um período alargado sem tratamento possuem um maior risco de desenvolver anticorpos anti-natalizumab e/ou hipersensibilidade após administração de nova dose, deve ser avaliada a presença de anticorpos e, caso estes permaneçam positivos num teste de confirmação após pelo menos 6 semanas, o doente não deve receber mais tratamento com natalizumab (ver secção 5.1).

Efeitos hepáticos

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

Trombocitopenia

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

Interromper a terapêutica

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

Teor de sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

Imunizações

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

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

Gravidez

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

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

O registo prospetivo completo de gravidez com natalizumab 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 natalizumab.

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

No contexto de pós-comercialização, foram notificadas trombocitopenia e anemia em crianças que nasceram de mulheres expostas a natalizumab durante a gravidez. É recomendada a monitorização do número de plaquetas, da hemoglobina e hematócrito em recém-nascidos que nasceram de mulheres expostas a natalizumab durante a gravidez.

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

Lista tabular de reações adversas

Estão apresentadas abaixo na Tabela 1 as reações adversas decorrentes de estudos clínicos, estudos de segurança pós-autorização e relatórios espontâneos. No âmbito das classes de sistemas de órgãos, estão indicadas nas seguintes categorias: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); Muito raras ($< 1/10\ 000$); Desconhecidas

(não podem ser previstas com base nos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Reações adversas

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Frequência das reações adversas				
	<i>Muito frequentes</i>	<i>Frequentes</i>	<i>Pouco frequentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Desconhecidas</i>
<i>Infeções e infestações</i>	Nasofaringite Infecção do trato urinário	Infecção por herpes	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	Herpes oftalmológico	Meningoencefalite herpética Neuropatia das células granulosas do vírus JC Retinopatia herpética necrotizante
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>		Anemia	Trombocitopenia Púrpura trombocitopénica imune (PTI) Eosinofilia	Anemia hemolítica Glóbulos vermelhos nucleados	
<i>Doenças do sistema imunitário</i>		Hipersensibilidade	Reação anafilática Síndrome inflamatória de reconstituição imunitária		
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Tonturas Cefaleias				
<i>Vasculopatias</i>		Ruborização			
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		Dispneia			
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Náuseas	Vômitos			
<i>Afeções hepatobiliares</i>				Hiperbilirubinemia	Lesões hepáticas
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		Prurido Erupção cutânea Urticária		Angioedema	
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Artralgia				
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Fadiga	Pirexia Arrepios Reação no local da perfusão Reação no local da injeção	Edema facial		
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		Aumento das enzimas hepáticas Anticorpo específico do medicamento presente			

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Frequência das reações adversas				
	<i>Muito frequentes</i>	<i>Frequentes</i>	<i>Pouco frequentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Desconhecidas</i>
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>	Reação relacionada com a perfusão				

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão (RRP)

Em ensaios clínicos controlados, com duração de 2 anos, realizados em doentes com EM, um efeito relacionado com a perfusão foi definido como acontecimento adverso que ocorre durante a perfusão ou no período de 1 hora a seguir à conclusão da mesma. Estes ocorreram em 23,1% dos doentes com EM tratados com natalizumab (placebo: 18,7%). Os efeitos referidos mais frequentemente com natalizumab do que com placebo incluíram tonturas, náuseas, urticária e arrepios.

Reações de hipersensibilidade

Em ensaios clínicos controlados, com duração de 2 anos, realizados em doentes com EM, ocorreram reações de hipersensibilidade num máximo de 4% dos doentes. Ocorreram reações anafiláticas/anafilactoides em menos de 1% dos doentes a receber natalizumab. 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

Podem desenvolver-se anticorpos anti-natalizumab durante o tratamento com natalizumab. Os anticorpos persistentes estiveram associados a uma diminuição substancial da eficácia de natalizumab e ao aumento da incidência de reações de hipersensibilidade. Outras reações relacionadas com a perfusão, associadas a anticorpos persistentes incluíram arrepios, náuseas, vômitos e rubor (ver secção 4.4).

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

Infeções, incluindo LMP e infeções oportunistas

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

Em ensaios clínicos, a ocorrência de infeções por herpes (vírus Varicela-Zoster, vírus Herpes-simplex) foi ligeiramente mais frequente em doentes tratados com natalizumab do que em doentes tratados com

placebo. Na experiência pós-comercialização, foram notificados casos graves, que colocaram a vida em risco, e por vezes fatais de encefalite e meningite causadas por herpes simplex ou varicela-zoster em doentes com esclerose múltipla a receber natalizumab. A duração do tratamento com natalizumab antes do início dos sintomas variou de alguns meses a vários anos (ver secção 4.4).

Na experiência pós-comercialização, foram notificados casos raros de necrose aguda da retina (NAR) em doentes tratados com natalizumab. 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 natalizumab. Os sintomas de NCG causada por JCV são semelhantes a LMP.

Efeitos hepáticos

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

Anemia e anemia hemolítica

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

Neoplasias

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

Efeitos em testes laboratoriais

Em ensaios clínicos controlados, com a duração de 2 anos, em doentes com EM, o tratamento com natalizumab esteve associado a aumentos dos linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos e glóbulos vermelhos nucleados na circulação. Não foram observados aumentos nos neutrófilos. O aumento dos linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos relativamente à linha basal variou entre 35% e 140% para tipos individuais de células mas a contagem média de células manteve-se dentro dos limites normais com a administração intravenosa. Durante o tratamento com a forma intravenosa de natalizumab, 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 de natalizumab, não tendo as alterações estado associadas a sintomas clínicos. Na experiência pós-comercialização também tem havido notificações de eosinofilia (contagem de eosinófilos $> 1500/mm^3$) não acompanhada de sintomas clínicos. Nos casos em que a terapêutica foi descontinuada, os níveis elevados de eosinófilos voltaram aos valores normais.

Trombocitopenia

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

População pediátrica

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, anticorpos monoclonais, código ATC: L04AG03

Tyruko é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Efeitos farmacodinâmicos

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

Na EM, crê-se que as lesões ocorrem quando linfócitos T ativados atravessam a barreira hematoencefálica. A migração dos leucócitos através da barreira hematoencefálica envolve interação entre moléculas de adesão em células inflamatórias e células endoteliais da parede do vaso. A interação entre $\alpha 4\beta 1$ e os seus alvos é um componente importante da inflamação patológica no cérebro e a perturbação destas interações conduz à redução da inflamação. Em condições normais, a VCAM-1 não é expressa no parênquima cerebral. No entanto, na presença de citocinas proinflamatórias, aumenta a expressão da VCAM-1 nas células endoteliais e possivelmente em células da glia próximas

dos locais da inflamação. No quadro da inflamação do sistema nervoso central (SNC) na EM, é a interação do $\alpha\beta 1$ 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 $\alpha\beta 1$ com os respetivos alvos reduz a atividade inflamatória presente no cérebro na EM e inibe a progressão do recrutamento de células imunes para os tecidos inflamados, reduzindo, assim, a formação ou o aumento das lesões resultantes da EM.

Eficácia clínica

Estudo clínico AFFIRM

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

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

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

Tabela 2. Estudo AFFIRM: Principais características e resultados		
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 captantes de 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 ≥1,0 mantida durante 12 ou 24 semanas ou pelo menos um aumento de 1,5 pontos na EDSS a partir de uma linha basal de EDSS =0 mantida durante 12 ou 24 semanas.		

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

Programa de observação de natalizumab

A análise interina dos resultados (até maio de 2015) de um programa de observação de natalizumab, um estudo de fase 4, multicêntrico, de braço único (n = 5.770), que está a decorrer, demonstrou que os doentes que são transferidos de interferão beta (n = 3.255) ou AG (n = 1.384) para natalizumab 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 natalizumab, observou-se uma redução significativa da taxa anualizada de surtos (TAS) nos doentes transferidos de fingolimod (n = 147) para este medicamento, que permaneceu estável durante 2 anos, e as pontuações médias da EDSS permaneceram semelhantes desde o início do tratamento até ao Ano 2. Na interpretação destes dados, deve considerar-se o tamanho limitado da amostra e a duração de exposição mais curta a natalizumab para este subgrupo de doentes.

População pediátrica

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

Extensão do intervalo de dose

Numa análise retrospectiva, pré-especificada, de doentes dos EUA com anticorpos anti-JCV positivos tratados com natalizumab por administração intravenosa, o risco de LMP foi comparado entre doentes

tratados com o intervalo posológico aprovado e doentes tratados com extensão do intervalo de dose, conforme identificado nos últimos 18 meses de exposição (EID, intervalo posológico médio de aproximadamente 6 semanas). A maioria (85%) dos doentes tratados com EID recebeu a posologia aprovada por ≥ 1 ano antes da alteração para EID. A análise demonstrou um menor risco de LMP em doentes tratados com EID (proporção de risco = 0,06 IC 95% da proporção de risco = 0,01 a 0,22).

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

A eficácia do natalizumab quando administrado em EID não está estabelecida; deste modo, desconhece-se o perfil benefício-risco da EID (ver “Administração intravenosa em Q6W”).

Administração intravenosa em Q6W

A eficácia e a segurança foram avaliadas num estudo de fase 3 internacional, prospetivo, aleatorizado, intervencional, controlado, aberto, cego para o avaliador (NOVA, 101MS329), que envolveu indivíduos com EM surto-remissão, de acordo com os critérios de McDonald de 2017, aos quais foi administrada uma dose intravenosa de natalizumab a cada 6 semanas. O estudo foi desenhado para estimar uma diferença na eficácia entre os regimes posológicos de Q6W e Q4W.

O estudo aleatorizou 499 indivíduos com 18-60 anos de idade, com uma pontuação EDSS $\leq 5,5$ na avaliação inicial, que receberam pelo menos 1 ano de tratamento com natalizumab IV Q4W e que se encontrassem clinicamente estáveis (sem surtos nos últimos 12 meses, sem lesões em T1 captantes de gadolínio (Gd) na avaliação inicial). No estudo, os indivíduos que passaram para Q6W após pelo menos um ano de tratamento com natalizumab IV Q4W foram avaliados em relação aos indivíduos que continuaram com o tratamento IV Q4W.

No início do estudo, os subgrupos demográficos, como a idade, sexo, duração da exposição ao natalizumab, país, peso corporal, estado anti-JCV e número de surtos no ano anterior à primeira dose, número de surtos durante o tratamento com natalizumab, número de TMD anteriores e tipo de TMD anteriores, foram semelhantes entre os braços de tratamento com administração da dose Q6W e Q4W.

Tabela 3. Estudo NOVA: características principais e resultados		
Desenho	Monoterapia; estudo internacional de fase 3b prospetivo, aleatorizado, intervencional, controlado, aberto, cego para o avaliador	
Participantes	EMSR (critérios de McDonald)	
Administração do tratamento (parte 1)	Natalizumab Q4W 300 mg I.V.	Natalizumab Q6W 300 mg I.V.
Aleatorizados	248	251
RESULTADOS		
População mITT ^a para a parte 1 na semana 72	242	247
Lesões em T2 novas ou recentemente aumentadas (N/RA) desde a <i>baseline</i> até à semana 72		
Indivíduos com um número de lesões = 0	189 (78,1%)	202 (81,8%)
= 1	7 (3,6%)	5 (2,0%)
= 2	1 (0,5%)	2 (0,8%)
= 3	0	0
= 4	0	0
≥ 5	0	2* (0,8%)
ausentes	45 (18,6%)	36 (14,6%)

Tabela 3. Estudo NOVA: características principais e resultados		
Média ajustada de lesões em T2 hiperintensas N/RA (<i>endpoint</i> primário)*	0,05 (0,01; 0,22)	0,20 (0,07; 0,63)
IC 95% ^{b,c}	p = 0,0755	
Proporção de indivíduos que desenvolveram lesões em T2 N/RA	4,1%	4,3%
Proporção de indivíduos que desenvolveram lesões hipointensas em T1	0,8%	1,2%
Proporção de indivíduos que desenvolveram lesões captantes de Gd	0,4%	0,4%
Taxa anualizada de surtos ajustada	0,00010	0,00013
Proporção de indivíduos sem surtos**	97,6%	96,9%
Proporção sem agravamento da EDSS confirmada às 24 semanas	92%	90%
^a População mITT (população de intenção de tratar modificada), que incluiu todos os participantes aleatorizados que receberam pelo menos 1 dose de tratamento em estudo (natalizumab Q4W ou natalizumab EID) e que tiveram pelo menos 1 resultado após o início do estudo nas seguintes avaliações da eficácia clínica: avaliações da eficácia por RM, surtos, EDSS, 9-HPT, T25FW, SDMT, TSQM, escala CGI. ^b Estimado utilizando uma regressão binomial negativa com o tratamento como classificação e o peso corporal na <i>baseline</i> (≤ 80 Vs. > 80 kg), duração da exposição ao natalizumab na <i>baseline</i> (≤ 3 Vs. > 3 anos), e a região (América do Norte, Reino Unido, Europa e Israel, e Austrália) como covariáveis. ^c As lesões observadas são incluídas para análise independentemente dos acontecimentos intercorrentes, e os valores omissos devidos à eficácia ou à segurança (6 indivíduos transitaram para a administração da dose Q4W e tanto 1 indivíduo no braço Q6W, como no de Q4W, descontinuaram o tratamento) são imputadas pelo pior caso de indivíduos a fazer tratamento na mesma visita no mesmo grupo de tratamento, ou alternativamente, através de imputação múltipla. * A diferença numérica observada nas lesões N/RA entre os dois grupos de tratamento foi devida ao número elevado de lesões que ocorreram em dois indivíduos no braço de Q6W – um indivíduo que desenvolveu lesões três meses após a descontinuação do tratamento e um segundo indivíduo que foi diagnosticado com LMP assintomática na semana 72. ** Surtos – os surtos clínicos foram avaliados conforme definido por sintomas neurológicos novos ou recorrentes não associados a febre ou a infecção, com uma duração mínima de 24 horas.		

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 µg/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 com a administração da dose Q4W. Em qualquer momento, as concentrações mínimas médias para o regime em Q6W foram, aproximadamente, 60 a 70% mais baixas do que para o regime em Q4W. O tempo previsto para alcançar o estado de equilíbrio foi de aproximadamente 24 semanas. A análise farmacocinética da população incluiu 12 estudos e 1781 participantes a receber doses entre 1 e 6 mg/kg e doses fixas de 150/300 mg.

Distribuição

A mediana do volume de distribuição no estado de equilíbrio foi de 5,96 l (5,59-6,38 l, intervalo de confiança de 95%).

Eliminação

A estimativa mediana da população para a *clearance* linear foi de 6,08 ml/h, (5,75-6,33 ml/h, intervalo de confiança de 95%) e a mediana de semivida estimada foi de 28,2 dias. O intervalo do percentil 95 da semivida terminal é de 11,6 a 46,2 dias.

A análise da população de 1.781 doentes explorou os efeitos de covariáveis selecionadas incluindo peso corporal, idade, sexo, presença de anticorpos anti-natalizumab e formulação na farmacocinética. Apenas o peso corporal, a presença de anticorpos anti-natalizumab e a formulação utilizada em

estudos de Fase 2 demonstraram capacidade de influenciar a disposição do natalizumab. A *clearance* de natalizumab aumentou com o peso corporal numa forma menos proporcional, de tal forma que uma alteração de $\pm 43\%$ no peso corporal resultou numa alteração apenas entre -33% e 30% na *clearance*. A presença de anticorpos anti-natalizumab persistentes aumentou cerca de 2,45 vezes mais a *clearance* do natalizumab, consistente com as concentrações séricas reduzidas de natalizumab, observadas em doentes com resultado positivo para anticorpos persistentes.

Populações especiais

População pediátrica

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

De maneira consistente com a atividade farmacológica do natalizumab, observou-se a circulação alterada de linfócitos sob a forma de glóbulos 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 ratinhos.

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

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

O efeito do natalizumab sobre a reprodução foi avaliado em 5 estudos, 3 realizados com cobaias e 2 com macacos *cynomolgus*. Estes estudos não revelaram indícios de efeitos teratogénicos nem de efeitos sobre o crescimento das crias. Num estudo realizado com cobaias, observou-se uma pequena redução na taxa de sobrevivência das crias. Num estudo realizado com macacos, o número de abortos duplicou nos grupos tratados com natalizumab 30 mg/kg relativamente aos grupos de controlo correspondentes. Este foi o resultado de uma elevada incidência de aborto nos grupos tratados do primeiro *coorte* que não foi observado no segundo *coorte*. Não foram observados quaisquer efeitos nos índices de abortos em qualquer outro estudo. Um estudo realizado com 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

Cloreto de sódio
Histidina
Monocloridrato de histidina
Polissorbato 80 (E 433)
água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

Não foram observadas incompatibilidades com seringa de polipropileno, com sacos de policloreto de vinilo, polietileno ou polipropileno, e com linhas de perfusão de policloreto de vinilo ou poliuretano.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos

Solução diluída

De um ponto de vista microbiológico, após a diluição com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), recomenda-se a utilização imediata. Se não for utilizada imediatamente, a solução diluída deve ser conservada a uma temperatura entre 2 °C a 8 °C e a perfusão administrada nas 24 horas seguintes à diluição. Os prazos e condições para conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C).

Não congelar.

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

15 ml de concentrado num frasco para injetáveis (vidro Tipo I) com uma rolha (borracha de bromobutilo) 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

Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Instruções de utilização

- Inspeccionar o frasco para injetáveis quanto a partículas, antes da diluição e administração. Se forem observadas partículas e/ou se o líquido no frasco para injetáveis não for incolor, transparente a ligeiramente opalescente, este não deve ser utilizado.
- Utilizar técnica assética ao preparar a solução para perfusão intravenosa (IV). Retirar a tampa de abertura fácil do frasco para injetáveis. Introduzir a agulha da seringa no frasco para injetáveis através do centro da rolha de borracha e retirar 15 ml de concentrado para solução para perfusão.
- Adicionar os 15 ml de concentrado para solução para perfusão a 100 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Inverter cuidadosamente a solução para injetáveis de modo a misturar completamente. Não agitar.
- Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos ou diluentes.
- Inspeccionar visualmente o produto diluído para verificar se apresenta partículas ou descoloração antes da administração. Não utilizar se observar descoloração ou partículas estranhas.
- O medicamento diluído deve ser utilizado o mais rapidamente possível e sempre nas 24 horas seguintes à diluição. Se o medicamento diluído for conservado a uma temperatura entre 2 °C a 8 °C (não congelar), deixe a solução atingir a temperatura ambiente antes da perfusão.
- A solução diluída deve ser administrada por perfusão intravenosa ao longo de 1 hora a uma velocidade de aproximadamente 2 ml/minuto.
- Após a conclusão da perfusão, lave a linha intravenosa com uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
- Cada frasco para injetáveis destina-se apenas a uma única utilização.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1745/001

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

Data da primeira autorização: 22 de setembro de 2023

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 DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS 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 DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

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 Tyruko são atualmente monitorizados a nível nacional, o Titular da AIM deverá discutir com as Autoridades Nacionais Competentes e chegará a acordo com estas quanto a medidas que visam melhorar ainda mais esta monitorização (por exemplo, registos, estudos de vigilância pós-comercialização), conforme apropriado. O Titular da AIM deve

implementar as medidas acordadas para monitorização num prazo acordado com as Autoridades Nacionais Competentes.

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

O Titular da AIM deve assegurar, em cada Estado Membro onde Tyruko é comercializado, a todos os médicos e doentes/prestadores de cuidados de saúde que se espera que prescrevam/utilizem Tyruko, o acesso/disponibilização dos materiais educacionais mencionados abaixo. Antes da implementação, o Titular da AIM tem de chegar a acordo com a Autoridade Nacional Competente acerca do conteúdo e formato dos materiais educacionais, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

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

Estes materiais educacionais devem conter os seguintes elementos essenciais:

Informações para o Médico e Orientações de Tratamento:

- Informação de referência sobre o risco aumentado de infeções atípicas/opportunistas, em particular LMP, que podem ocorrer com a terapêutica de Tyruko, contemplando uma discussão detalhada dos dados (incluindo **epidemiologia, etiologia e patologia**) relativos ao desenvolvimento da LMP em doentes tratados com Tyruko.
- Informação relativa à **identificação dos fatores de risco** para a LMP associada a Tyruko, incluindo detalhes sobre o algoritmo de estimativa de risco de LMP que resume o risco de LMP por fator de risco (estado dos anticorpos anti-John Cunningham Vírus [JCV], uso prévio de imunossupressores, duração do tratamento [por ano de tratamento]) e estratificação deste risco por valor de índice quando aplicável.
- **Informação sobre a extensão do intervalo de dose para mitigação do risco de LMP**, incluindo um reforço do período posológico aprovado.
- Inclusão de **orientações de monitorização** para RM e anticorpos anti-JCV, baseadas no risco de LMP, incluindo períodos recomendados, protocolos e interpretação de resultados.
- Detalhes sobre o **diagnóstico de LMP**, incluindo princípios, avaliação clínica (incluindo RM e testes laboratoriais) e diferenciação entre LMP e EM.
- Recomendações de **tratamento** na eventualidade de casos de suspeita de LMP, incluindo considerações sobre a efetividade do tratamento PLEX e da gestão da IRIS (síndrome inflamatória de reconstituição da função imunitária) associada.

- Detalhes do **prognóstico** da LMP, incluindo informação sobre melhoria de resultados observados em casos assintomáticos de LMP.
- Reforço de que, independentemente da presença ou ausência de fatores de risco de LMP, deve ser mantida uma vigilância clínica reforçada para LMP em todos os doentes tratados com Tyruko e durante 6 meses após **a interrupção da terapêutica**.
- Reforço sobre a necessidade de discutir o perfil benefício-risco do tratamento com Tyruko com o doente e a exigência de disponibilizar o pacote de informação ao doente.

Cartão de advertência ao doente:

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

Formulários de início e continuação de tratamento:

- Informações sobre a LMP e IRIS incluindo o risco de desenvolvimento de LMP durante o tratamento com Tyruko estratificado por tratamento anterior com imunossuppressores e infeção pelo vírus JC.
- Confirmação de que o médico discutiu os riscos de LMP e o risco da IRIS, se o tratamento for interrompido na sequência de suspeita de LMP e confirmação de que o doente percebeu os riscos de LMP e que recebeu uma cópia do formulário de início de tratamento e um cartão de advertência ao doente.
- Dados do doente e nome do prescritor.

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

Formulário de suspensão de tratamento

- Informação ao doente de que a LMP foi comunicada até 6 meses após a interrupção de Tyruko e, portanto, de que deve trazer consigo o cartão de advertência ao doente após a descontinuação do tratamento.

- Reforço dos sintomas de LMP e de quando a RM pode ser justificada.
- Notificação de efeitos indesejáveis.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Tyruko 300 mg concentrado para solução para perfusão
natalizumab

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

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

Cloreto de sódio, histidina, monoclórato de histidina, polissorbato 80 (E 433) e água para
preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

concentrado para solução para perfusão
300 mg/15 ml

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após a diluição.
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**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

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

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1745/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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 DE ADMINISTRAÇÃO

Tyruko 300 mg concentrado estéril
natalizumab

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após diluição. Não agitar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

300 mg/15 ml

6. OUTROS

Informações adicionais a constar da parte fixa do rótulo:

PC

Informações a constar do rótulo destacável:

Tyruko 300 mg

natalizumab

15 ml

PC

EXP

Lot

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Tyruko 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 indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, 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 ao doente. Este contém importantes informações de segurança que precisa de conhecer antes e durante o tratamento com Tyruko.

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Tyruko e para que é utilizado

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

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

Sintomas da esclerose múltipla

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

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

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

Como Tyruko pode ajudar

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

2. O que precisa de saber antes de receber Tyruko

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

Não lhe pode ser administrado Tyruko

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

Advertências e precauções

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

Possível infeção cerebral (LMP)

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

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

- **Informe o seu parceiro ou cuidadores** sobre aquilo a que devem estar atentos (ver também secção 4, *Efeitos indesejáveis possíveis*). Alguns sintomas poderão ser difíceis de identificar por si próprio, como alterações de humor ou comportamentais, confusão, dificuldades de fala e comunicação. Se tiver algum destes sintomas, **pode precisar de mais exames**. Mantenha-se alerta para sintomas até 6 meses após parar o tratamento com Tyruko.
- Guarde o cartão de advertência ao doente que o seu médico lhe deu. Inclui estas informações. Mostre-o ao seu parceiro ou a quem lhe presta cuidados de saúde.

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

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

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

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

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

Se alguém tiver LMP

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

Atenção a outras infeções

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

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

Alterações nas plaquetas

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

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Tyruko

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

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

Gravidez e amamentação

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

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

O risco para o bebé e o benefício para a mãe serão tomados em consideração pelo seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Tyruko contém sódio

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

3. Como Tyruko é administrado

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

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

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

Se parar de usar Tyruko

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

Verificação de reações alérgicas

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

Caso tenha falhado a dose de Tyruko

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

Tyruko funciona sempre?

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

Sinais de uma infeção do cérebro

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

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

Sinais de outras infeções graves

- Uma febre inexplicada
- Diarreia grave
- Falta de ar
- Tonturas prolongadas

- Dor de cabeça
- Perda de peso
- Apatia
- Visão alterada
- Dor ou vermelhidão no(s) olho(s)

Sinais de uma reação alérgica

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

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

Sinais de um possível problema hepático

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

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

Outros efeitos indesejáveis

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

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

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

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

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Alergia grave (reação anafilática).
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)
- Doença inflamatória após a suspensão do medicamento

- Inchaço facial
- Um aumento do número de glóbulos brancos (*eosinofilia*)
- Redução do número de plaquetas no sangue
- Facilidade em fazer nódos negros (púrpura)

Raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

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

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

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

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

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Tyruko

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

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

Frasco para injetáveis fechado:

Conservar no frigorífico. Não congelar.

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

Solução diluída:

Após a diluição, recomenda-se a utilização imediata. Se não for utilizada imediatamente, a solução diluída tem de ser conservada a uma temperatura entre 2 °C a 8 °C e a perfusão administrada nas 24 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 Tyruko

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 por ml de natalizumab.

Os outros componentes são:
Cloreto de sódio (ver secção 2 “Tyruko contém sódio”)
Histidina
Monocloridrato de histidina
Polissorbato 80 (E 433)
água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Tyruko e conteúdo da embalagem

Tyruko é uma solução incolor, transparente a ligeiramente opalescente (concentrado estéril).
Cada caixa contém um frasco para injetáveis de vidro.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Áustria

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Outras fontes de informação

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

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

1. Inspeccionar o frasco para injetáveis de Tyruko quanto a partículas, antes da diluição e administração. Se se observarem partículas e/ou se o líquido no frasco para injetáveis não for incolor, transparente a ligeiramente opalescente, este não deve ser utilizado.
2. Utilizar técnica assética ao preparar o medicamento. Retirar a tampa de abertura fácil do frasco para injetáveis. Introduzir a agulha da seringa no frasco para injetáveis através do centro da rolha de borracha e retirar 15 ml de concentrado para solução injetável.
3. Adicionar os 15 ml de concentrado para solução injetável a 100 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Inverter suavemente a solução para misturar completamente. Não agitar.
4. Tyruko não pode ser misturado com outros medicamentos ou diluentes.
5. Inspeccionar visualmente o medicamento diluído para verificar se apresenta partículas ou descoloração antes da administração. Não utilizar se observar descoloração ou partículas estranhas.
6. O medicamento diluído deve ser utilizado o mais rapidamente possível e sempre nas 24 horas seguintes à diluição. Se o medicamento diluído for conservado a uma temperatura entre 2 °C a 8 °C (não congelar), deixe a solução atingir a temperatura ambiente antes da perfusão.
7. A solução diluída deve ser administrada por perfusão intravenosa ao longo de 1 hora a uma velocidade de aproximadamente 2 ml por minuto.
8. Após a conclusão da perfusão, lave a linha intravenosa com uma solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

9. Cada frasco para injetáveis destina-se apenas a uma única utilização.
10. De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.
11. Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.