



TYSABRI[®]
natalizumabe

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

**Solução concentrada para
infusão intravenosa**

300 mg de natalizumabe / 15 mL (20 mg/mL)

TYSABRI®

natalizumabe

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações:

TYSABRI® (natalizumabe). Solução concentrada para infusão intravenosa - 300 mg de natalizumabe / 15 mL (20 mg/mL). Cada embalagem contém 1 frasco-ampola com uma única dose de 15 mL de solução concentrada.

VIA INTRAVENOSA (IV) USO ADULTO

Composição:

Cada 1,0 mL da solução concentrada contém:

natalizumabe 20 mg

Excipientes: fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para injetáveis.

TYSABRI (natalizumabe) contém 2,3 mmol (ou 52 mg) de sódio por frasco-ampola de produto. Quando diluído em 100 ml de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %), este produto passa a ter 17,7 mmol (ou 406 mg) de sódio por dose.

1) INDICAÇÕES

TYSABRI® (natalizumabe) é indicado como terapia única no tratamento da Esclerose Múltipla recorrente-remitente, para prevenir e retardar a progressão da incapacidade nos seguintes grupos de pacientes:

- Pacientes que não responderam a um ciclo completo e adequado com outros medicamentos. Os pacientes devem ter apresentado pelo menos 1 recidiva no ano anterior durante o tratamento e ter pelo menos 9 lesões T2 hiperintensas na Ressonância Magnética Nuclear (RMN) craniana ou pelo menos 1 lesão realçada por gadolínio.
ou
- Pacientes com Esclerose Múltipla recorrente-remitente grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais recidivas incapacitantes no espaço de um ano e com 1 ou mais lesões realçadas por gadolínio em uma imagem do cérebro obtida por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ou um aumento significativo das lesões em T2 comparativamente com uma RMN anterior recente.

2) RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia do TYSABRI (natalizumabe) na monoterapia foi avaliada em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com duração de 2 anos (estudo AFFIRM) em pacientes com Esclerose Múltipla (EM) recorrente-remitente que apresentaram pelo menos 1 surto clínico durante o ano anterior à inclusão no estudo e tiveram uma pontuação entre 0 e 5 na escala EDSS de Kurtzke (*Expanded Disability Status Scale* - Escala Expandida do Estado de Incapacidade). A média de idade era de 37 anos, com uma duração média da doença de 5 anos. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente numa proporção de 2:1 para receber TYSABRI® (natalizumabe) 300 mg (n = 627) ou placebo (n = 315), de 4 em 4 semanas até um máximo de 30 infusões. Foram realizadas avaliações neurológicas de 12 em 12 semanas e sempre que houve suspeita de recidiva. Foram realizadas anualmente avaliações por imagem de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) para detecção de lesões T1-ponderadas realçadas por gadolínio (Gd) e lesões T2 hiperintensas .

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

Estudo AFFIRM: Principais características e resultados		
Desenho	Monoterapia; estudo de grupo paralelo duplo-cego, controlado por placebo e randomizado durante 120 semanas	
Indivíduos	Esclerose Múltipla recorrente-remitente (critérios McDonald)	
Tratamento	Placebo / Natalizumabe 300 mg IV de 4 em 4 semanas	
Objetivo primário de um ano	Taxa de surtos	
Objetivo primário de dois anos	Progressão no EDSS	
Objetivos secundários	Variáveis derivadas da taxa de recidivas / Variáveis derivadas da RMN	
Indivíduos	Placebo	Natalizumabe
Randomizados	315	627
Concluindo 1 ano	296	609
Concluindo 2 anos	285	589
Idade em anos, mediana (intervalo)	37 (19-50)	36 (18-50)
História EM 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)
Recidivas nos últimos 12 meses, mediana (intervalo)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Linha base EDSS, mediana (intervalo)	2,0 (0-6,0)	2,0 (0-6,0)
RESULTADOS		
Taxa anual de surto:		
Ao fim de um ano (objetivo primário)	0,805	0,261
Ao fim de dois anos	0,733	0,235

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

No subgrupo de pacientes indicados para tratamento de EM recorrente-remitente em rápida evolução (pacientes com 2 ou mais recidivas e 1 ou mais lesões Gd+), a taxa média anual de recidiva foi de 0,282 no grupo tratado com TYSABRI® (natalizumabe) (n=148) e 1,455 no grupo tratado com placebo (n=61) (p <0,001). A proporção de risco para progressão de incapacidade foi de 0,36 (95% CI: 0,17, 0,76), p=0,008. Estes resultados foram obtidos a partir de uma análise *post hoc* e devem ser interpretados com precaução. Não se encontram disponíveis informações sobre a gravidade das recidivas antes da inclusão de pacientes no estudo.

Referência:

POLMAN, CH. *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006 Mar 2;354(9):899-910.

3) CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

O natalizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-integrina $\alpha 4$ (IgG4 κ), produzido em uma linhagem de células de camundongos através de tecnologia de DNA recombinante.

O natalizumabe é um inibidor seletivo da molécula de adesão: ele atua ligando-se à subunidade $\alpha 4$ das integrinas $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha 4\beta 7$, que são expressas na superfície de todos os leucócitos, com exceção dos neutrófilos, inibindo a adesão dos leucócitos mediada por $\alpha 4$ aos seus contra-receptores. Os receptores da família $\alpha 4$ de integrinas incluem a molécula de adesão celular-vascular-1 (VCAM-1), que é expressa no endotélio vascular ativado, e a molécula de adesão mucosa 1 (Mad CAM-1), presente nas células do endotélio vascular do trato gastrointestinal.

A perturbação destas interações moleculares previne a transmigração dos leucócitos mononucleares através do endotélio para o tecido parenquimal inflamado. *In vitro*, os anticorpos anti-integrina $\alpha 4$ também bloqueiam a adesão de células mediadas por $\alpha 4$ aos ligantes, como a osteopontina e um domínio alternativamente inserido de fibronectina, segmento de ligação-1 (CS-1). *In vivo*, TYSABRI[®] (natalizumabe) pode também agir inibindo a interação dos leucócitos que expressam $\alpha 4$ com seus respectivos ligantes na matriz extracelular e nas células parenquimais, suprimindo, deste modo, a atividade inflamatória presente no local da doença e inibindo o recrutamento de células imunes ativadas para os tecidos inflamados.

O mecanismo específico do TYSABRI[®] (natalizumabe) na Esclerose Múltipla não foi totalmente definido.

Na Esclerose Múltipla, acredita-se que as lesões ocorrem quando as células inflamatórias ativadas, incluindo os linfócitos T, atravessam a barreira hemato-encefálica. A migração dos leucócitos através da barreira hemato-encefálica envolve a interação entre moléculas de adesão nas células inflamatórias e seus contra-receptores presentes nas 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 pro-inflamatórias, aumenta-se 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 Esclerose Múltipla (EM), é a interação do $\alpha 4\beta 1$ com a VCAM-1, CS-1 e a osteopontina que medeia a adesão e a transmigração de leucócitos para o parênquima cerebral podendo perpetuar a cascata inflamatória no tecido do SNC. O bloqueio das interações moleculares de $\alpha 4\beta 1$ com os respectivos 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.

Propriedades Farmacocinéticas:

Na administração repetida de uma dose de 300 mg de natalizumabe por via intravenosa a pacientes com Esclerose Múltipla (EM), a concentração sérica máxima média observada foi de $110 \pm 52 \mu\text{g/mL}$. A média das concentrações mínimas de natalizumabe em estado de equilíbrio ao longo do período de tratamento variou entre $23 \mu\text{g/mL}$ e $29 \mu\text{g/mL}$. O tempo previsto para alcançar o estado de equilíbrio foi de aproximadamente 36 semanas.

Uma análise farmacocinética de população foi realizada em amostras de mais de 1.100 pacientes com EM que receberam doses que variaram entre 3 e 6 mg/kg de natalizumabe. Destes, 581 pacientes receberam uma dose fixa de 300 mg como monoterapia. A média do *clearance* \pm DP em estado de equilíbrio foi $13,1 \pm 5,0 \text{ mL/h}$, com uma meia-vida média \pm DP de 16 ± 4 dias. A análise explorou os efeitos de co-variáveis selecionadas incluindo peso corporal, idade, sexo, função hepática e renal e a presença de anticorpos contra natalizumabe na farmacocinética. Apenas o peso corporal e a presença de anticorpos anti-natalizumabe foram confirmados como capazes de influenciar a disponibilidade do natalizumabe. Concluiu-se que o peso corporal influencia o *clearance* de uma forma menos proporcional, de tal modo que uma alteração de 43% no peso corporal resultou em uma alteração entre 31% a 34% no *clearance*. A alteração no *clearance* não foi clinicamente significativa. A presença de anticorpos persistentes anti-natalizumabe aumentou cerca de 3 vezes mais o *clearance* do natalizumabe, consistente com as concentrações séricas do natalizumabe reduzidas, observadas em pacientes com resultado positivo para anticorpos persistentes.

A farmacocinética do natalizumabe em pacientes pediátricos com EM não foi estabelecida. A farmacocinética do natalizumabe em pacientes com insuficiência renal ou hepática não foi estudada.

O efeito da troca plasmática no *clearance* e na farmacodinâmica do natalizumabe foi avaliado em um estudo envolvendo 12 pacientes com EM. As estimativas da remoção total de natalizumabe após 3 trocas plasmáticas (ao longo de 5 a 8 dias de intervalo) foi de, aproximadamente, 70 a 80%. Isto é comparável aos, aproximadamente, 40% observados em estudos anteriores em que as medições ocorreram após a descontinuação do natalizumabe ao longo de um período similar de observação. O impacto da troca plasmática na restituição da migração dos linfócitos e sua utilidade clínica são desconhecidos.

4) CONTRAINDICAÇÕES

TYSABRI® (natalizumabe) é contraindicado para pacientes com história de hipersensibilidade ao natalizumabe, ou a qualquer outro componente da fórmula.

TYSABRI® (natalizumabe) é contraindicado para pacientes que tem Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP).

Também é contraindicado para pacientes que apresentem maior risco de manifestação de infecções oportunistas, incluindo pacientes imunocomprometidos (aqueles que estão atualmente em tratamento com medicamentos imunossupressores (IS) ou aqueles imunocomprometidos por terapias anteriores, por exemplo com mitoxantrona ou ciclofosfamida).

A combinação de TYSABRI® (natalizumabe) com betainterferonas e acetato de glatirâmer é contraindicada.

TYSABRI® (natalizumabe) é contraindicado em pacientes com câncer, exceto no caso de pacientes com carcinoma das células basais cutâneas.

5) ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

A utilização do TYSABRI® (natalizumabe) tem sido associada a um risco aumentado de LMP, uma infecção oportunista causada pelo vírus JC, e que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Devido ao aumento do risco de desenvolver LMP, os benefícios e riscos do tratamento com TYSABRI® (natalizumabe), devem ser considerados individualmente pelo médico especialista e pelo paciente. Os pacientes devem ser monitorados em intervalos regulares ao longo do tratamento e devem ser instruídos juntamente com seus cuidadores sobre os primeiros sinais e sintomas de LMP. O vírus JC também pode provocar neuropatia de células granulares (NCG), que tem sido relatada em pacientes tratados com TYSABRI® (natalizumabe). Os sintomas da NCG por JCV são semelhantes aos sintomas de LMP (por exemplo, síndrome cerebelar).

Os seguintes fatores de risco estão associados a um risco aumentado de LMP:

- Presença de anticorpos anti-JCV.
- Duração do tratamento, especialmente acima de 2 anos. Após 2 anos, todos os pacientes devem ser novamente informados sobre o risco de LMP com TYSABRI® (natalizumabe).
- Uso de imunossuppressores antes do tratamento com TYSABRI® (natalizumabe).

Pacientes que possuem resultado positivo para anticorpos anti-JCV têm um risco aumentado de desenvolver LMP comparados aos pacientes que possuem resultado negativo para anticorpos anti-JCV.

Pacientes que tenham todos os três fatores de risco para desenvolver LMP (como resultado positivo para anticorpo anti-JCV e tratamento acima de 2 anos e o uso de terapia anterior com imunossupressor) apresentam um risco significativamente maior de desenvolver LMP.

Pacientes tratados com TYSABRI® (natalizumabe) que possuam resultado de anticorpos anti-JCV positivo que não tenham feito uso prévio de imunossuppressores, o nível de resposta aos anticorpos anti-JCV (índice) está associado com o nível de risco para LMP.

Em pacientes considerados de alto risco, o tratamento com TYSABRI® (natalizumabe) deve ser continuado somente se os benefícios superarem os riscos.

Teste de anticorpos anti-JCV

O teste de detecção de anticorpos anti-JCV fornece informações que suportam a estratificação de risco no tratamento com TYSABRI® (natalizumabe). Recomenda-se a avaliação por meio do teste sérico que avalia a presença de anticorpos anti-JCV antes de se iniciar a terapia com

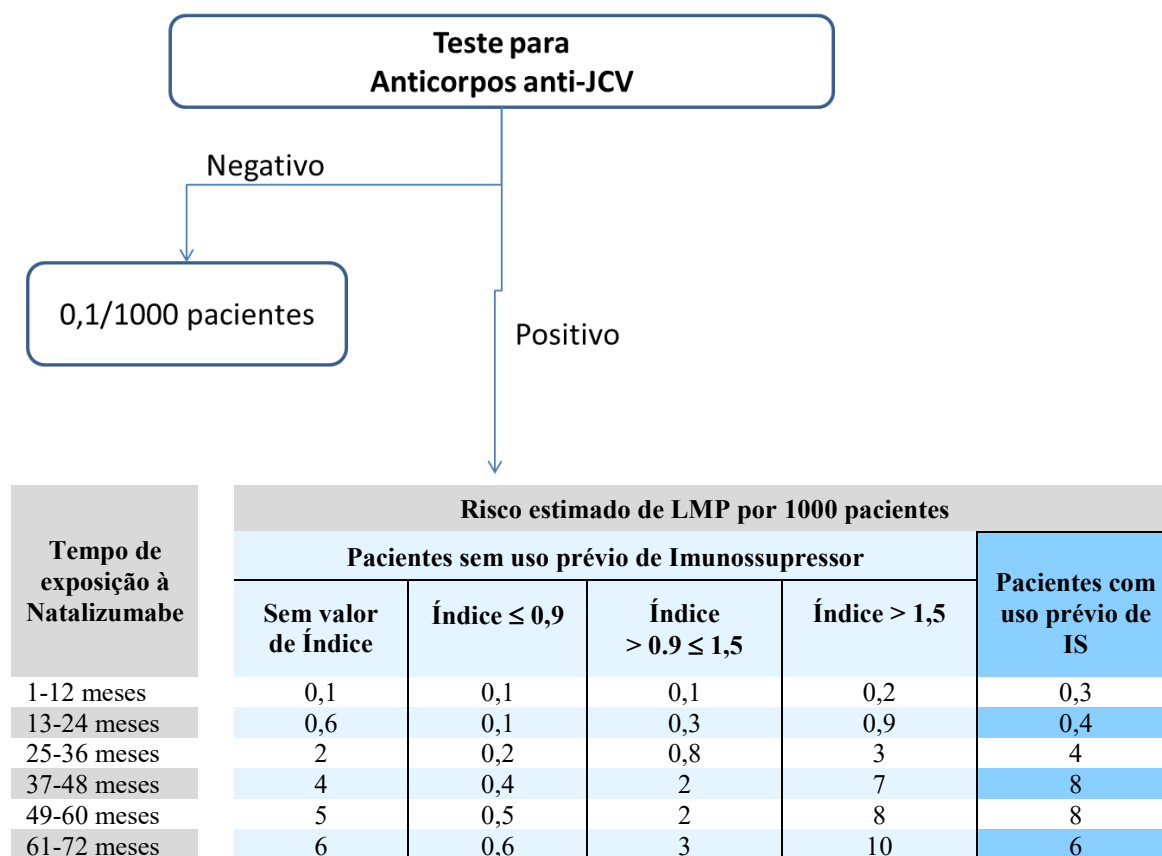
TYSABRI® (natalizumabe) e para pacientes em tratamento com o medicamento sem avaliação prévia de anticorpos anti-JCV.

Os pacientes que são negativos para anticorpo anti-JCV ainda correm risco de desenvolver LMP devido à possibilidade de uma nova infecção pelo vírus JC, nível flutuante de anticorpos ou um resultado falso-negativo do teste. Portanto, recomenda-se que os pacientes com um resultado negativo no teste de detecção de anticorpo anti-JCV sejam retestados a cada 6 meses. Recomenda-se que pacientes com baixo índice e que não tenham feito uso prévio com imunossupressores, mas tenham atingindo 2 anos de tratamento, sejam retestados para anticorpos anti-JCV a cada 6 meses.

O ensaio para detecção de anticorpos anti-JCV (ELISA) não deve ser utilizado para diagnóstico de LMP. A utilização de plasmaferese (PLEX) ou de imunoglobulina intravenosa (IVIg) pode afetar a interpretação significativa do teste de anticorpo anti-JCV sérico. Os pacientes não devem ser submetidos ao teste de anticorpos anti-JCV no período de 2 semanas após a PLEX devido à remoção dos anticorpos séricos, ou no período de 6 meses após o uso de IVIg (o período de 6 meses equivale a 5 meias-vidas para imunoglobulinas).

O Algoritmo de Estimativa de Risco de LMP (Figura 1) resume o risco de LMP por detecção de anticorpo anti-JCV, uso de imunossupressor prévio e duração do tratamento (por ano de tratamento) e estratifica este risco de acordo com o índice de anticorpo anti-JCV, quando aplicável.

Figura 1: Algoritmo para estimativa de risco de LMP



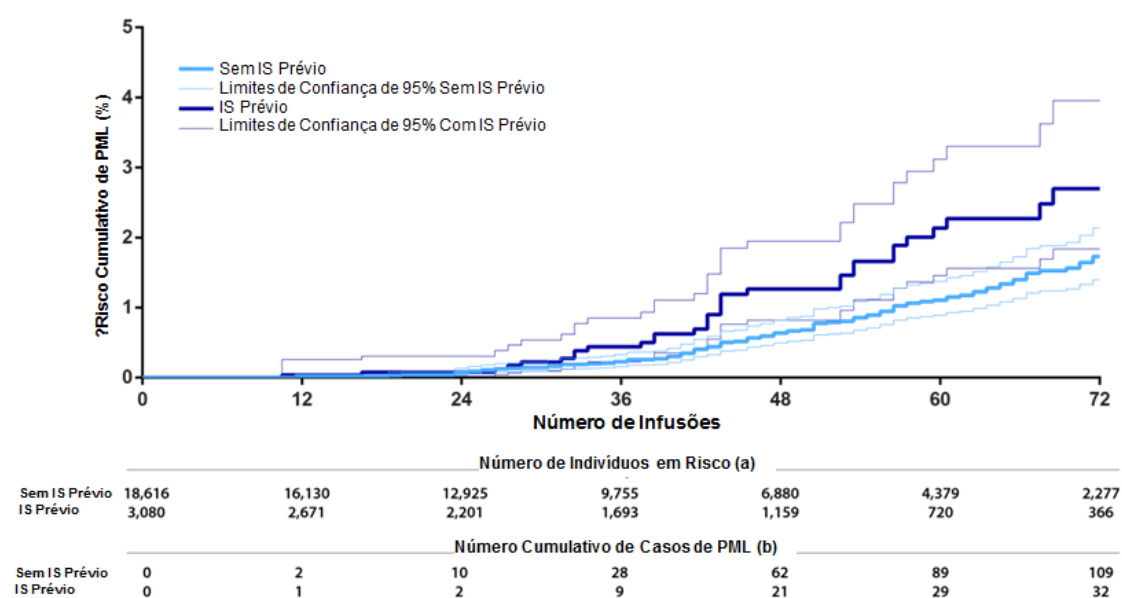
IS: imunossupressor

Risco estimado de LMP e pacientes com anticorpo anti-JCV positivo foi avaliado a partir do método “Tabela de Vida” baseado na coorte de 21.696 pacientes que participaram dos estudos clínicos STRATIFY-2, TOP, TYGRIS e STRATA. A estratificação do risco LMP de acordo com o índice de anticorpos anti-JCV para pacientes sem uso prévio de imunossupressores foi obtida a partir da combinação do risco global anual com a distribuição do índice de anticorpos.

A estimativa de risco de LMP em pacientes com anticorpos anti-JCV e uso prévio de IS baseia-se em dados de estudos clínicos de Tysabri® (natalizumabe), nos quais o uso anterior de IS corresponde às terapias de IS a seguir: mitoxantrona, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida e micofenolato mofetil.

O risco de LMP em pacientes com teste negativo para anticorpos anti-JCV foram estimados com base em dados de pós-comercialização de aproximadamente 125.000 pacientes expostos ao TYSABRI® (natalizumabe).

Figura 2: Risco cumulativo de LMP ao longo do tempo para pacientes positivos para anticorpo anti-JCV estratificado por IS anterior



NOTA 1: Número de casos de PML após 72 infusões; Sem IS Prévio = 11, IS Prévio = 4. NOTA 2: Para os pacientes com dados ausentes sobre o status de anticorpo anti-JCV e/ou uso prévio de IS, é utilizada a metodologia de imputação múltipla para imputar o status. (a) número médio de indivíduos que estavam no estudo e não apresentaram o evento ao final do tempo especificado ao longo de várias imputações. (b) Número cumulativo de casos de PML ao final do período especificado.

FONTE: TYSABRIMS/PRAC-ART20/POOLED/F-TTPML-KM-PRIORIS-MI5-V2.SAS

Classificação de Risco para LMP

Em pacientes negativos para anticorpo anti-JCV, o risco estimado de LMP se baseia em dados pós-comercialização de aproximadamente 125.000 pacientes expostos, onde a incidência de LMP é 0,1/1000 pacientes.

Em pacientes positivos para anticorpos anti-JCV que não utilizaram IS previamente, o nível de anticorpo anti-JCV (índice) está associado com o nível do risco para LMP. As evidências científicas atuais, sugerem que o risco para LMP em índices de anticorpos anti-JCV igual ou abaixo de 0,9 é baixo, e aumenta substancialmente com índices de anticorpos anti-JCV acima de 1,5, para os pacientes que receberam tratamento com natalizumabe por mais de 2 anos.

São considerados pacientes com alto risco de LMP:

- Aqueles que possuem os três fatores de risco para LMP (por exemplo, são positivos para anticorpo anti-JCV e tenham recebido tratamento com TYSABRI® (natalizumabe) por mais de 2 anos, e receberam terapia anterior com imunossupressores);
- Com altos índices de anticorpos anti-JCV que foram tratados por mais de 2 anos com TYSABRI® (natalizumabe) e sem uso prévio de imunossupressor.

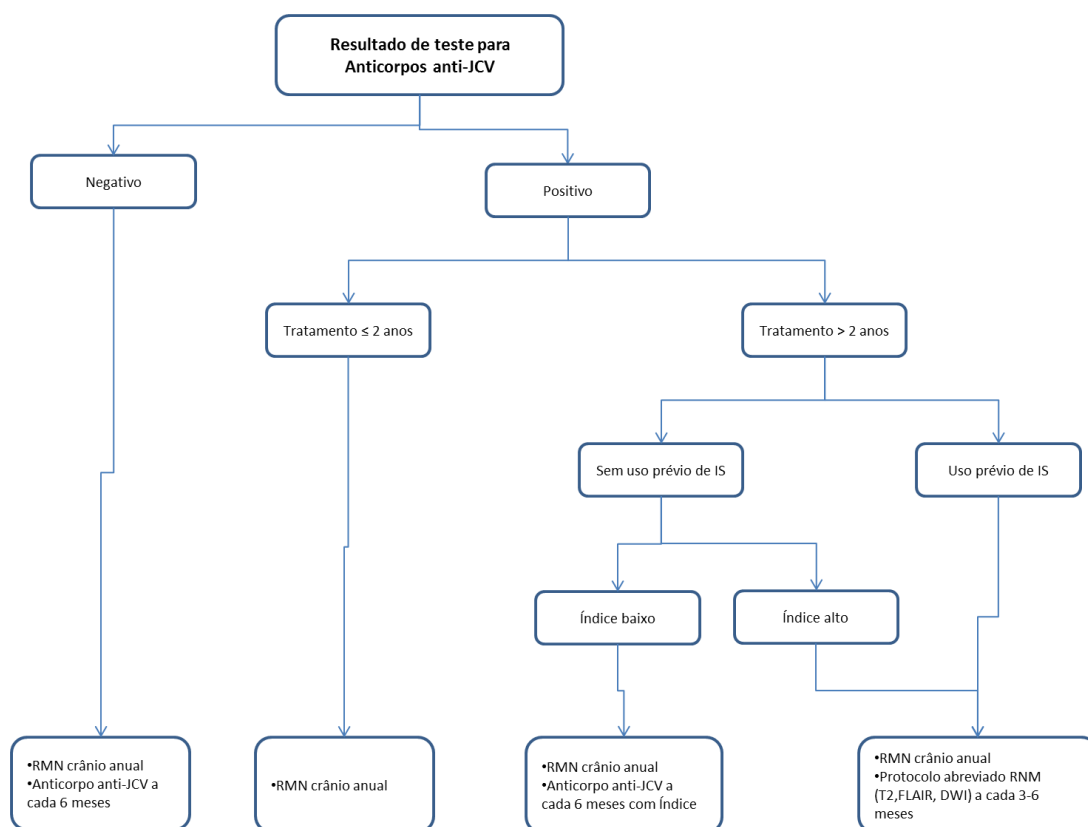
Caso o médico considere necessária a avaliação do risco de LMP por meio do índice de anticorpo anti-JCV, sugere-se que ele solicite a adição desse resultado no laudo do teste do status do anticorpo anti-JCV. Esta informação será enviada diretamente do laboratório que realiza os testes para o médico.

Monitoramento e Avaliação de LMP por Ressonância Magnética

Antes de iniciar o tratamento com TYSABRI® (natalizumabe), deve-se ter disponível uma Ressonância Magnética Nuclear (RMN) recente do paciente (normalmente com 3 meses) como referência, e que o exame seja repetido, no mínimo, anualmente. Para pacientes com alto risco de LMP deve ser considerada a realização de RMN com um protocolo abreviado com maior frequência (como por exemplo, a cada 3 a 6 meses).

A LMP deve ser considerada como um diagnóstico diferencial em qualquer paciente com Esclerose Múltipla Recorrente Remitente (EMRR) em tratamento com TYSABRI® (natalizumabe) que apresentem sintomas neurológicos e/ou novas lesões cerebrais demonstradas na RMN. Foram relatados casos de LMP assintomáticos baseados em imagens de RMN e exame de JCV DNA positivo no líquido cefalorraquidiano (LCR).

Figura 3: Fluxograma para acompanhamento dos pacientes de acordo com o risco de LMP



Se houver suspeita de LMP ou NCG por JCV, o tratamento com TYSABRI® (natalizumabe) deve ser suspenso até que o diagnóstico de LMP seja excluído.

O médico deve avaliar o paciente a fim de determinar se os sintomas são indicativos de disfunção neurológica e, se assim for, se estes sintomas são típicos de EM ou possivelmente sugestivos de LMP ou NCG por JCV. Se existir qualquer dúvida diagnóstica, deve-se considerar uma avaliação minuciosa, incluindo imagens por RMN preferencialmente com contraste (para comparação com imagens anteriores ao tratamento), e análise do líquido cefalorraquidiano para detecção de DNA viral de JC e repetição da avaliação neurológica. Assim que o médico tiver excluído completamente a hipótese de LMP e/ou NCG por JCV (se necessário, repetindo as investigações clínicas, por imagem e/ou laboratoriais, se continuar a existir suspeita clínica), o tratamento com TYSABRI® (natalizumabe) pode ser retomado.

O médico deve atentar-se aos sintomas que possam sugerir LMP ou NCG por JCV, os quais o paciente poderá não notar (por exemplo, sintomas cognitivos, psiquiátricos ou síndrome cerebelar). Os pacientes devem também ser aconselhados a avisarem seus familiares ou cuidadores sobre o seu tratamento, dado que estes poderão notar sintomas os quais o paciente não reconheça.

Houve relatos de LMP após a descontinuação de TYSABRI® (natalizumabe) em pacientes que não apresentavam sinais indicativos de LMP no momento da descontinuação do tratamento. Pacientes e médicos devem continuar a seguir o mesmo protocolo de

monitoramento de LMP e estar atentos a quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de LMP durante aproximadamente 6 meses após a descontinuação do tratamento TYSABRI® (natalizumabe).

Se o paciente desenvolver LMP, o tratamento com TYSABRI® (natalizumabe) deve ser permanentemente suspenso.

Após a reconstituição do sistema imunológico em pacientes imunocomprometidos com LMP, observou-se a melhora do estado clínico do paciente.

LMP e IRIS (Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune)

A Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome - IRIS*) tem sido relatada na maioria dos pacientes tratados com TYSABRI® (natalizumabe) que desenvolveram LMP e subsequentemente descontinuaram ou quando o medicamento foi removido, por exemplo por plasmaférese (Ver item “3. Características Farmacológicas”). A IRIS pode resultar da restauração da função imune em pacientes com LMP, o que pode levar a complicações neurológicas graves e pode ser fatal. Deve ser realizado um monitoramento adequado quanto ao desenvolvimento de IRIS, que pode ocorrer entre alguns dias a algumas semanas após a plasmaférese em pacientes que desenvolveram LMP durante o tratamento com TYSABRI® (natalizumabe), além da realização de um tratamento apropriado da inflamação associada durante a recuperação da LMP.

Infecções, incluindo outras infecções oportunistas

Foram relatadas outras infecções oportunistas com a utilização de TYSABRI® (natalizumabe), principalmente em pacientes com doença de Crohn imunocomprometidos, ou nos quais existia uma comorbidade significativa. No entanto, atualmente não é possível excluir o risco aumentado do aparecimento de outras infecções oportunistas com a utilização do medicamento em pacientes que não apresentem este tipo de comorbidade. Foram igualmente detectadas infecções oportunistas em pacientes com Esclerose Múltipla tratados em monoterapia com TYSABRI® (natalizumabe) (Ver item “9. Reações Adversas”).

TYSABRI® (natalizumabe) aumenta o risco de desenvolver encefalite e meningite causadas pelos vírus herpes simplex e varicela zoster. Casos graves, com risco de morte, e algumas vezes fatais, foram relatados no contexto de pós-comercialização em pacientes com EM tratados com TYSABRI® (natalizumabe) (Ver item “9. Reações Adversas”). Caso ocorra encefalite herpética ou meningite, o medicamento deve ser descontinuado e o tratamento apropriado para encefalite herpética e meningite deve ser administrado.

A necrose aguda da retina (NAR) é uma infecção viral rara e fulminante da retina causada pela família de vírus herpes (por exemplo, *varicela zoster*). A NAR foi observada em pacientes em tratamento com TYSABRI® (natalizumabe) podendo causar cegueira. Os pacientes que apresentarem sintomas oculares, como acuidade visual diminuída, vermelhidão e dor no olho, devem ser encaminhados para exame da retina para triagem de NRA. Após o diagnóstico clínico de NAR, a descontinuação de TYSABRI® (natalizumabe) deve ser considerada para estes pacientes.

Ao prescrever TYSABRI® (natalizumabe), os médicos devem estar cientes da possibilidade de ocorrência de outras infecções oportunistas durante o tratamento, devendo inclui-las no diagnóstico diferencial de infecções que ocorrem em pacientes tratados com TYSABRI®

(natalizumabe). Caso haja suspeita de uma infecção oportunista, o tratamento com TYSABRI® (natalizumabe) deve ser suspenso até se excluir a presença dessas infecções por meio de outras avaliações.

Se um paciente que estiver em tratamento com TYSABRI® (natalizumabe) desenvolver uma infecção oportunista, o tratamento deve ser permanentemente suspenso.

Orientação ao paciente

Os médicos devem informar os pacientes quanto aos benefícios e riscos do tratamento com TYSABRI® (natalizumabe). Os pacientes devem ser orientados para que caso apresentem qualquer sintoma de infecção e precisem fazer uma consulta em um hospital, que informem ao médico ou profissional de saúde que está utilizando TYSABRI® (natalizumabe).

Os médicos devem aconselhar os pacientes sobre a importância de não interromper a terapia, principalmente nos primeiros meses do tratamento (consulte item “hipersensibilidade”).

Hipersensibilidade

Alguns casos de hipersensibilidade foram associados ao TYSABRI® (natalizumabe), incluindo reações sistêmicas graves (Ver item “9. Reações Adversas”). Estas reações ocorreram, geralmente, durante a infusão ou até 1 hora após o término da infusão. O risco de hipersensibilidade foi maior nas primeiras infusões e em pacientes re-expostos ao TYSABRI® (natalizumabe) após uma curta exposição inicial (uma ou duas infusões) com um período estendido (três meses ou mais) sem tratamento. No entanto, o risco de reações de hipersensibilidade deve ser considerado em cada infusão administrada.

Alguns pacientes apresentaram reações de hipersensibilidade ao TYSABRI® (natalizumabe). Por isso, recomenda-se que o paciente fique em observação durante a infusão e durante a hora seguinte ao procedimento (Ver item “9. Reações Adversas”). Todos os recursos para o tratamento de hipersensibilidade devem estar disponíveis no local da infusão.

Suspenda a administração de TYSABRI® (natalizumabe) e inicie a terapêutica apropriada aos primeiros sintomas ou sinais de hipersensibilidade.

Os pacientes que comprovadamente apresentarem uma reação de hipersensibilidade devem permanentemente suspender o tratamento com TYSABRI® (natalizumabe).

Tratamento concomitante ou anterior com imunossupressores

A segurança e eficácia de TYSABRI® (natalizumabe) em combinação com outras terapias imunossupressoras e antineoplásicas não foram totalmente estabelecidas. O uso concomitante destes medicamentos com TYSABRI® (natalizumabe) pode aumentar o risco de infecções, incluindo infecções oportunistas, e por isso é contraindicado (Ver item “4. Contraindicações”).

Pacientes com histórico de tratamento com medicamentos imunossupressores têm um risco aumentado para LMP. Deve-se tomar cuidado com pacientes que receberam imunossupressores previamente a fim de que haja tempo suficiente para a recuperação da função imune. Antes de iniciar o tratamento com TYSABRI® (natalizumabe), o médico deve avaliar cada caso individualmente para determinar se existe evidência de um estado de imunocomprometimento (Ver “item 4. Contraindicações”).

Em estudos clínicos de fase 3, o tratamento concomitante dos surtos com regimes curtos de corticosteroides não foi associado ao aumento da taxa de infecção. Regimes curtos de corticosteroides podem ser usados em combinação com TYSABRI® (natalizumabe).

Imunogenicidade

Exacerbações da doença ou efeitos relacionados com a infusão podem indicar o desenvolvimento de anticorpos anti-natalizumabe. No caso da ocorrência dos referidos efeitos, deve ser feita uma avaliação quanto à presença de anticorpos e, se estes continuarem positivos num teste de confirmação após pelo menos 6 semanas, o tratamento deve ser interrompido porque a presença de anticorpos persistentes está associada a uma diminuição substancial da eficácia de TYSABRI® (natalizumabe) e a um aumento da incidência de reações de hipersensibilidade (Ver “item 4. Contraindicações”).

Pacientes que receberam uma exposição inicial curta de TYSABRI® (natalizumabe) e seguem por um período sem tratamento, possuem maior risco de desenvolver anticorpos anti-natalizumabe e/ou hipersensibilidade após a reintrodução do tratamento; a presença de anticorpos deve ser avaliada e, se continuar positiva em um teste confirmatório após pelo menos 6 semanas, o paciente não deve receber mais o tratamento com TYSABRI® (natalizumabe).

Lesão hepática

Relatos espontâneos de lesão hepática foram reportados durante o uso comercial de TYSABRI® (natalizumabe). Estas lesões hepáticas podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento, mesmo após a primeira dose. Em alguns casos, a reação ocorreu novamente quando TYSABRI® (natalizumabe) foi reintroduzido. Alguns pacientes com história prévia de anormalidades das enzimas hepáticas tiveram exacerbação das alterações enquanto em uso de TYSABRI® (natalizumabe). Os pacientes devem ter suas funções hepáticas monitoradas regularmente e devem ser instruídos a contactar seu médico caso ocorra sinais e sintomas sugestivos de lesão hepática, como icterícia e vômito. Em casos de lesão hepática significativa, o uso de TYSABRI® (natalizumabe) deve ser descontinuado.

Interrompendo o tratamento com TYSABRI® (natalizumabe)

Se a decisão é pela interrupção do tratamento com TYSABRI® (natalizumabe), o médico precisa estar atento que o medicamento permanece no sangue e mantém os efeitos farmacodinâmicos (como, por exemplo, uma contagem aumentada de linfócitos) por, aproximadamente, 12 semanas após a última dose. O início de outra terapia durante este intervalo resultará em exposição concomitante com o TYSABRI® (natalizumabe). Para outros medicamentos, como interferonas e acetato de glatirâmer, a exposição concomitante neste intervalo não foi associada a riscos em relação à segurança nos estudos clínicos realizados. Não há estudos disponíveis em pacientes com EM quanto ao uso concomitante com medicamentos imunossupressores; o uso destes medicamentos imediatamente após a interrupção do tratamento com o TYSABRI® (natalizumabe) pode levar a um efeito imunossupressor adicional. Esta situação deve ser cuidadosamente considerada caso a caso, e um período de *wash-out* do TYSABRI® (natalizumabe) pode ser apropriado. Regimes curtos de corticosteroides usados para tratar os surtos não foram associados com o aumento de infecções durante os estudos clínicos.

Conteúdo de sódio em TYSABRI® (natalizumabe)

TYSABRI® (natalizumabe) contém 2,3 mmol (ou 52 mg) de sódio por frasco-ampola de produto. Quando diluído em 100 mL de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%), este produto passa a ter 17,7 mmol (ou 406 mg) de sódio por dose. Isto deve ser levado em consideração em pacientes com dieta controlada de sódio.

Gravidez e lactação:

Não existem dados suficientes sobre a utilização de natalizumabe em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O natalizumabe não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário. Se uma mulher engravidar enquanto estiver em uso de TYSABRI® (natalizumabe), deve-se considerar a hipótese de interrupção do tratamento.

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

TYSABRI® (natalizumabe) é excretado no leite humano. O efeito do natalizumabe recém-nascidos ou bebês é desconhecido. As pacientes que estiverem em tratamento com TYSABRI® (natalizumabe) não devem amamentar.

Fertilidade

A redução da fertilidade em cobaias fêmeas foi observada em um dos estudos que utilizaram doses superiores à dose humana; o TYSABRI® (natalizumabe) não teve qualquer efeito sobre a fertilidade masculina.

Considera-se improvável que o natalizumabe afete a fertilidade em humanos na dose máxima recomendável.

Idosos

TYSABRI® (natalizumabe) não é recomendado para pacientes com idade superior a 65 anos devido à falta de dados nesta população.

População pediátrica

A eficácia e segurança do TYSABRY® (natalizumabe) em crianças e adolescentes com idade até 18 anos não foram estabelecidas. Nenhuma recomendação em relação à posologia pode ser feita. Os dados disponíveis estão descritos na seção “3 Características Farmacológicas” e “9 Reações Adversas”.

Insuficiência renal e hepática

Não foram realizados estudos para determinar os efeitos da insuficiência renal ou hepática no tratamento com TYSABRI® (natalizumabe). No entanto, o mecanismo de eliminação e os resultados de farmacocinética sugerem que não é necessário qualquer ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Habilidade de dirigir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre o efeito de TYSABRI® (natalizumabe) na habilidade de dirigir e utilizar máquinas. No entanto, como a tontura tem sido comumente reportada, os pacientes que apresentarem esta reação adversa devem ser advertidos a não dirigir ou utilizar máquinas até que a tontura cesse.

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

O crescimento e a metástase de células tumorais de melanoma e células tumorais linfoblásticas de leucemia não aumentaram com a administração de TYSABRI® (natalizumabe) em estudos realizados com camundongos.

Não foram observados quaisquer efeitos clastogênicos ou mutagênicos do TYSABRI® (natalizumabe) no teste de Ames ou em análises a aberrações cromossômicas humanas. O natalizumabe não revelou quaisquer efeitos, em análises *in vitro*, de proliferação ou citotoxicidade da linha tumoral positiva de integrina $\alpha 4$.

Em um dos estudos, foram observadas reduções na fertilidade da cobaia fêmea quando se utilizaram doses superiores à dose humana; o TYSABRI® (natalizumabe) não teve qualquer efeito sobre a fertilidade masculina.

O efeito do TYSABRI® (natalizumabe) sobre a reprodução foi avaliado em 5 estudos, 3 realizados com cobaias e 2 com macacos *cynomolgus*. Estes estudos não revelaram indícios de efeitos teratogênicos nem de efeitos sobre o crescimento das crias. Em um 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 TYSABRI® (natalizumabe) 30 mg/kg relativamente aos grupos de controle correspondentes: este foi o resultado de uma elevada incidência de aborto nos grupos tratados do primeiro coorte que não foi observado no segundo coorte. Não foram observados quaisquer efeitos nos índices de abortos em qualquer outro estudo. Um estudo realizado com macacas *cynomolgus* grávidas revelou alterações relacionadas com o TYSABRI® (natalizumabe) no feto que incluíam anemia leve, 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 extra-medular esplênica, atrofia do timo e hematopoiese hepática diminuída. As contagens de plaquetas também diminuíram em crias nascidas de mães tratadas com TYSABRI® (natalizumabe) 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 o clearance de TYSABRI® (natalizumabe).

Nas macacas *cynomolgus* tratadas com TYSABRI® (natalizumabe) até o parto, foram detectados níveis reduzidos de natalizumabe no leite materno de alguns animais.

6) INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso de TYSABRI® (natalizumabe) em combinação com betainterferonas e acetato de glatirâmer está contraindicado.

Imunização

Em um estudo randomizado e aberto com 60 pacientes portadores de EM recorrente-remitente, não houve diferença significativa na resposta imune humoral a uma reexposição ao antígeno (toxóide tetânico) e somente uma resposta imune humoral um pouco mais lenta e reduzida a um neoantígeno (hemocianina ou KLH - *keyhole limpet haemocyanin*) foi observada em pacientes que foram tratados com TYSABRI® (natalizumabe) por 6 meses comparado com o grupo controle não tratado. Vacinas vivas não foram estudadas.

7) CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

TYSABRI® (natalizumabe) deve ser conservado sob refrigeração (2°C a 8°C). Não congelar. Mantenha o frasco-ampola dentro da embalagem para protegê-lo da luz.

Validade do medicamento: 48 meses a partir da data de fabricação desde que observados os cuidados de conservação do produto TYSABRI® (natalizumabe).

Após a diluição com cloreto de sódio a 0,9%, recomenda-se o uso imediato. Se a solução diluída não for utilizada imediatamente, a solução diluída deverá ser armazenada sob refrigeração (2°C a 8°C). Depois de preparado, este medicamento pode ser utilizado em até 8 horas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

TYSABRI® (natalizumabe) é uma solução concentrada para infusão, um líquido transparente incolor a levemente opalescente, que deve ser preparada e administrada por um médico ou profissional de saúde.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8) POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com TYSABRI® (natalizumabe) deve ser iniciado e continuamente supervisionado por um médico especialista com experiência em diagnóstico e tratamento de doenças neurológicas, em centros com fácil acesso a imagens de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

Após 2 anos de tratamento, os pacientes deverão ser informados novamente sobre os riscos de TYSABRI® (natalizumabe), especialmente em relação ao aumento do risco de desenvolvimento de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), e devem ser instruídos, junto com seus cuidadores, sobre os sinais e sintomas da LMP.

Os pacientes podem passar diretamente do tratamento com betainterferonas ou acetato de glatirâmer para o natalizumabe desde que não existam anomalias importantes relacionadas com o tratamento anterior como, por exemplo, neutropenia. Se existirem sinais de anomalias relacionadas com o tratamento anterior, estes devem voltar ao normal antes de se dar início ao tratamento com TYSABRI® (natalizumabe).

É possível que alguns pacientes tenham sido expostos a medicamentos imunossupressores como, por exemplo, mitoxantrona, ciclofosfamida e azatioprina. Estes fármacos têm o efeito potencial de provocar imunossupressão prolongada, mesmo depois de ter sido suspenso o tratamento. Por este motivo, antes de iniciar o tratamento com TYSABRI® (natalizumabe), o médico deve confirmar se estes pacientes não se encontram imunocomprometidos (Ver item “5. Advertências e Precauções”).

Método e via de administração:

TYSABRI® (natalizumabe) apresenta-se sob a forma de solução concentrada que deve ser diluída em solução de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%) antes da administração por infusão intravenosa.

Após a diluição, a infusão deve ser administrada por aproximadamente 1 hora.

Alguns pacientes apresentaram reações de hipersensibilidade ao TYSABRI® (natalizumabe). Por isso, recomenda-se que o paciente fique em observação durante a infusão e durante a hora seguinte ao procedimento.

Todos os recursos para o tratamento de hipersensibilidade devem estar disponíveis no local da infusão, bem como o acesso a imagens de Ressonância Magnética Nuclear.

TYSABRI® (natalizumabe) não deve ser administrado como injeção em bolus.

Instruções de uso:

1. Antes da diluição e administração, inspecione o frasco-ampola de TYSABRI® (natalizumabe) quanto a presença de partículas. Se forem observadas partículas e/ou se o líquido no frasco-ampola não estiver incolor, de transparente a levemente opalescente, o medicamento não deverá ser utilizado.
2. Utilize técnica asséptica ao preparar a solução de TYSABRI® (natalizumabe) para infusão intravenosa (IV). Retire a tampa *flip-off* do frasco-ampola. Introduza a agulha da seringa no frasco-ampola no centro da rolha de borracha e retire os 15 mL de solução concentrada.
3. Adicione os 15 mL de solução concentrada a 100 mL de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). Inverta cuidadosamente a solução de modo a misturar completamente. Não agitar.
4. TYSABRI® (natalizumabe) não deve ser misturado com outros medicamentos ou diluentes.
5. Inspeção visualmente o produto diluído para verificar se apresenta partículas ou descoloração antes da administração. Não utilize se observar descoloração ou partículas estranhas.

6. O produto diluído deve ser utilizado o mais rapidamente possível e sempre nas 8 horas seguintes à diluição. Se o produto diluído for conservado a uma temperatura entre 2°C e 8°C (não congelar), deixe a solução atingir a temperatura ambiente antes da infusão.
7. A solução diluída deve ser administrada por infusão intravenosa ao longo de 1 hora a uma velocidade de aproximadamente 2 mL/minuto.
8. Após a conclusão da infusão, lave a linha intravenosa com uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
9. Cada frasco-ampola de TYSABRI® (natalizumabe) destina-se apenas a uma única utilização.
10. Os produtos não utilizados ou os resíduos da infusão devem ser eliminados adequadamente.

Posologia:

Cada embalagem de TYSABRI® (natalizumabe) contém um 1 frasco-ampola com uma única dose de 15 mL de solução concentrada. A dose recomendada de TYSABRI® (natalizumabe) para o tratamento de Esclerose Múltipla recorrente-remitente é de 300 mg, administrada a cada 4 semanas.

A continuação do tratamento deve ser cuidadosamente reconsiderada em pacientes que não apresentem indícios de benefício passados 6 meses.

Dados de segurança e eficácia após 2 anos de tratamento com natalizumabe foram gerados a partir de estudos controlados e duplo cegos. Após 2 anos, a continuação da terapia deve ser considerada somente após uma reavaliação do potencial de benefícios e riscos. Os pacientes deverão ser informados novamente sobre os fatores de risco de desenvolvimento de LMP, como duração do tratamento, uso prévio de imunossupressores e presença de anticorpos anti-JCV) (ver item “5. Advertências e Precauções”).

Reintrodução

A eficácia na reintrodução não foi estabelecida.

9) REAÇÕES ADVERSAS

Uma vez que estudos clínicos são conduzidos em diversas situações, as taxas de reações adversas observadas nos estudos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas de estudos clínicos de outro medicamento e podem não corresponder às taxas observadas na prática clínica.

As reações adversas mais comuns (incidência $\geq 10\%$) foram dor de cabeça e fadiga em ambos os estudos conduzidos com população de pacientes portadores de EM e de pacientes não portadores de EM. Outras reações adversas comuns (incidência $\geq 10\%$) na população de pacientes com EM foram artralgia, infecção do trato urinário, infecção do trato respiratório

inferior, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal, diarreia não especificada e erupções cutâneas. Outras reações adversas comuns (incidência \geq 10%) em pacientes não portadores de EM foram infecções do trato respiratório superior e náusea.

Em estudos controlados por placebo realizados em 1.617 pacientes com EM tratados com natalizumabe por no máximo 2 anos (placebo: 1.135), ocorreram reações adversas que levaram à interrupção do tratamento em 5,8% dos pacientes tratados com natalizumabe (placebo: 4,8%). Ao longo dos 2 anos de duração dos estudos, 43,5% dos pacientes tratados com natalizumabe relataram reações adversas ao medicamento (placebo: 39,6%).

As reações adversas mais frequentes que resultaram em intervenção clínica (isto é, descontinuação do tratamento com TYSABRI®) em estudos de EM foram urticária (1%) e outras reações de hipersensibilidade (1%). Em estudos com pacientes não portadores de EM, essas reações foram exacerbação da doença de base (4,2%) e reações de hipersensibilidade aguda (1,5%).

As reações adversas de maior incidência identificadas nos estudos controlados por placebo em pacientes com EM com o natalizumabe administrado na dose recomendada são: tontura, náuseas, urticária e rigidez associadas às infusões.

As reações adversas graves mais comuns em estudos de EM com TYSABRI® (natalizumabe) foram infecções (3,2% versus 2,6% com placebo, inclusive infecção do trato urinário [0,8% versus 0,3%] e pneumonia [0,6% versus 0%]), reações de hipersensibilidade aguda (1,1% versus 0,3%, inclusive anafilaxia [0,8% versus 0%]), depressão (1,0% versus 1,0%, incluindo ideação ou tentativas suicidas [0,6% versus 0,3%]), e colelitíase (1,0% versus 0,3%). Apendicite também foi uma reação adversa comum em pacientes que receberam TYSABRI® (natalizumabe) (0,8% versus 0,2% com placebo).

A tabela 1 enumera as reações adversas e as anormalidades laboratoriais observadas em um estudo com pacientes de EM em uso de TYSABRI® (natalizumabe) com uma incidência maior do que 1%, em comparação com placebo.

Tabela 1: Reações Adversas em estudo de EM

Reações Adversas	Tysabri (natalizumabe) n=627 %	Placebo n=312 %
Geral		
Dor de cabeça	38	33
Fadiga	27	21
Artralgia	19	14
Desconforto torácico	5	3
Reações de hipersensibilidade aguda**	4	<1
Outras reações de hipersensibilidade**	5	2
Alergia sazonal	3	2
Rigidez	3	<1

Reações Adversas	Tysabri (natalizumabe) n=627 %	Placebo n=312 %
Aumento de peso	2	<1
Diminuição de peso	2	<1
Infecção		
Infecção de trato urinário	21	17
Infecção de trato respiratório inferior	17	16
Gastroenterite	11	9
Vaginite*	10	6
Infecções dentárias	9	7
Herpes	8	7
Tonsilite	7	5
Psiquiátrica		
Depressão	19	16
Transtornos Musculoesqueléticos e de Tecidos Conjuntivos		
Dor nas extremidades	16	14
Câimbras	5	3
Inchaço das articulações	2	1
Gastrointestinal		
Desconforto abdominal	11	10
Diarrea não especificada	10	9
Teste de função hepática	5	4
Pele		
Erupção cutânea	12	9
Dermatite	7	4
Prurido	4	2
Sudorese noturna	1	0
Transtornos menstruais*		
Menstruação irregular	5	4
Dismenorreia	3	<1
Amenorreia	2	1
Cisto ovariano	2	<1
Transtornos neurológicos		
Sonolência	2	<1
Vertigem	6	5
Transtornos renais e urinários		
Incontinência urinária	4	3

Reações Adversas	Tysabri (natalizumabe) n=627 %	Placebo n=312 %
Urgência urinária	9	7
Lesões		
Lesões em membros não especificadas	3	2
Laceração da pele	2	<1
Queimadura térmica	1	<1

*Percentual baseado apenas em pacientes do sexo feminino.

**Reações de hipersensibilidade aguda são definidas como reações que ocorrem dentro de 2 horas após a infusão enquanto as outras reações de hipersensibilidade são aquelas que ocorrem após mais de 2 horas da infusão.

Em outro estudo com pacientes portadores de EM edema periférico ocorreu em maior frequência em pacientes que receberam TYSABRI® (natalizumabe) (5% versus 1% com placebo).

TYSABRI® (natalizumabe) também foi estudado para outra indicação não relacionada com EM e os achados de segurança se encontram listados nas tabelas a seguir (Tabela 2 e Tabela 3).

Tabela 2. Reações Adversas em estudos com população de pacientes não portadores de EM (média de exposição de 2,8 meses)

Reações Adversas*	Tysabri (natalizumabe) n=983 %	Placebo n=431 %
Geral		
Dor de cabeça	32	23
Fadiga	10	8
Artralgia	8	6
Sintomas semelhantes a gripe	5	4
Reações de hipersensibilidade aguda	2	<1
Tremores	1	<1
Infecção		
Infecção de Trato Respiratório Superior	22	16
Infecções Vaginais**	4	2
Infecção Viral	3	2
Infecção de Trato Urinário	3	1
Respiratório		
Dor faringolaríngea	6	4
Tosse	3	<1

Reações Adversas*	Tysabri (natalizumabe) n=983 %	Placebo n=431 %
Gastrointestinal		
Náusea	17	15
Dispepsia	5	3
Constipação	4	2
Flatulência	3	2
Estomatite aftosa	2	<1
Pele		
Erupção cutânea	6	4
Pele seca	1	0
Transtornos menstruais		
Dismenorreia**	2	<1

*Ocorreram em incidência de, pelo menos, 1% acima em pacientes tratados com TYSABRI® (natalizumabe) em comparação aos pacientes tratados com placebo.

**Percentual baseado apenas em pacientes do sexo feminino.

Tabela 3. Reações Adversas em estudos com população de pacientes não portadores de EM (média de exposição de 11 meses)

Reações Adversas*	Tysabri (natalizumabe) n=214 %	Placebo n=214 %
Geral		
Dor de cabeça	37	31
Sintomas semelhantes aos da gripe	11	6
Dor de dente	4	<1
Edema periférico	6	3
Infecção		
Gripe	12	5
Sinusite	8	4
Infecção viral	7	3
Infecção vaginal**	8	<1
Respiratório		
Tosse	7	5
Gastrointestinal		
Dor abdominal inferior	4	2
Tecido Musculoesquelético e Conjuntivo		
Dor nas costas	12	8

Transtornos menstruais**Dismenorreia****

6

3

*Ocorreram em incidência de, pelo menos, 2% acima em pacientes tratados com TYSABRI® (natalizumabe) em comparação aos pacientes tratados com placebo.

**Percentual baseado apenas em pacientes do sexo feminino.

Infecções, incluindo LMP e outras infecções oportunistas

A LMP ocorreu em três pacientes que receberam TYSABRI® (natalizumabe) em estudos clínicos. Dois casos de LMP foram observados em 1.869 pacientes portadores de EM que foram tratados, em média, por 120 semanas. Esses dois pacientes tinham recebido TYSABRI® (natalizumabe) em adição ao tratamento com interferon beta-1a. O terceiro caso ocorreu após oito doses em um paciente dentre 1.043 pacientes não portadores de EM que foram avaliados para LMP. No cenário pós-comercialização, casos adicionais de LMP têm sido notificados em pacientes portadores de EM e não portadores de EM tratados com TYSABRI® (natalizumabe) e que não receberam tratamento concomitante com terapia imunomoduladora.

Em estudos clínicos realizados em pacientes com EM, a taxa de infecção foi de, aproximadamente, 1,5 paciente-ano tanto em pacientes tratados com TYSABRI® (natalizumabe) ou placebo. As infecções mais predominantes foram infecções do trato respiratório superior, gripe e infecções do trato urinário. Em um desses estudos, a incidência de infecções graves foi de, aproximadamente, 3% em pacientes tratados com TYSABRI® (natalizumabe) comparados aos pacientes tratados com placebo. A maioria dos pacientes não interrompeu o tratamento com TYSABRI® (natalizumabe) durante as infecções. A única infecção oportunista observada nos estudos clínicos em população de pacientes portadores de EM foi gastroenterite de curso prolongado provocada por *cryptosporidium*. Em estudos clínicos, a infecção por Herpes (vírus Varicella-Zoster, vírus Herpes-simplex) ocorreu numa frequência levemente maior em pacientes tratados com TYSABRI® (natalizumabe) do que em pacientes tratados com placebo. Na experiência pós-comercialização, casos graves e às vezes fatais de encefalite e meningite causados por Herpes simplex ou Varicella-zoster foram relatados em pacientes de EM em tratamento com TYSABRI® (natalizumabe). A duração do tratamento com TYSABRI® (natalizumabe) antes do início dos sintomas foram de alguns meses até vários anos (ver item “5. Advertências e Precauções”).

Na experiência pós-comercialização, casos raros de necrose aguda da retina (NAR) foram observados em pacientes recebendo TYSABRI® (natalizumabe). Alguns casos ocorreram em pacientes com infecções por herpes no sistema nervoso central (por exemplo, meningite herpética e encefalite). Casos graves de NAR, afetando um ou ambos os olhos, levaram à cegueira em alguns pacientes. O tratamento relatado nestes casos incluiu terapia antiviral e, em algumas situações, cirurgia (ver item “5. Advertências e Precauções”).

Em estudos conduzidos em pacientes não portadores de EM, as infecções mais comuns foram nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e gripe. Infecções oportunistas (*pneumocystis carinii pneumonia*, *pulmonary mycobacterium avium intracellulare*, *bronchopulmonary aspergillosis*, e *burkholderia cepacia*) foram observadas em <1% dos pacientes tratados com TYSABRI® (natalizumabe); alguns desses pacientes receberam tratamento concomitante com imunossupressores. Dois casos graves de meningites não-

bacterianas ocorreram em pacientes tratados com TYSABRI® (natalizumabe) comparados a nenhum caso em pacientes tratados com placebo.

Casos de LMP foram relatados em estudos clínicos, estudos observacionais pós-comercialização e farmacovigilância pós-comercialização. A LMP geralmente leva a incapacidade severa ou morte (Ver item “5. Advertências e Precauções”). Casos de NCG por JCV também foram relatados durante o uso pós-comercialização do TYSABRI® (natalizumabe). Os sintomas de NCG causada por JCV são similares ao de LMP.

Reações à infusão

Reação à infusão foi definida nos estudos clínicos como qualquer evento adverso que ocorra dentro de duas horas a partir do início da infusão. Em estudos clínicos realizados em pacientes com EM, aproximadamente 24% dos pacientes tratados com TYSABRI® (natalizumabe) apresentaram alguma reação à infusão comparados aos 18% dos pacientes tratados com placebo. Em estudos conduzidos com população de pacientes não portadores de EM, reações à infusão ocorreram em, aproximadamente, 11% dos pacientes tratados com TYSABRI® (natalizumabe) comparados aos 7% dos pacientes tratados com placebo. As reações mais comuns observadas em pacientes tratados com TYSABRI® (natalizumabe) comparados aos pacientes tratados com placebo incluíram dor de cabeça, tontura, fadiga, urticaria, prurido e rigidez. Urticaria aguda foi observada em, aproximadamente, 2% dos pacientes. Outras reações de hipersensibilidade foram observadas em 1% dos pacientes em uso de TYSABRI® (natalizumabe). Reações de hipersensibilidade sistêmicas graves ocorreram em <1% dos pacientes. Todos os pacientes se recuperaram com tratamento e/ou descontinuação da infusão.

As reações relacionadas à infusão que foram mais comuns em pacientes não portadores de EM em uso de TYSABRI® (natalizumabe) comparados àqueles recebendo placebo, foram dor de cabeça, náusea, urticaria, prurido e rubor. Reações infusionais graves observadas em estudos clínicos para pacientes não portadores de EM ocorreram em incidência superior a 1% nos pacientes tratados com TYSABRI® (natalizumabe).

Pacientes que apresentaram anticorpos anti-natalizumabe persistentes estiveram mais propensos a ter reações à infusão comparados àqueles que não apresentaram tais anticorpos.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos realizados em pacientes com EM, anticorpos anti-natalizumabe foram testados a cada 12 semanas. Os ensaios utilizados não foram capazes de detectar níveis baixos a moderados dos anticorpos anti-natalizumabe. Aproximadamente 9% dos pacientes em uso de TYSABRI® (natalizumabe) desenvolveram anticorpos detectáveis em, pelo menos, uma ocasião durante o tratamento. Cerca de 6% dos pacientes tiveram anticorpos anti-natalizumabe positivo em mais de uma ocasião. Em torno de 82% dos pacientes que apresentaram anticorpos anti-natalizumabe persistentes desenvolveram anticorpos detectáveis nas 12 primeiras semanas. Anticorpos anti-natalizumabe foram neutralizados *in vitro*.

A presença de anticorpos anti-natalizumabe esteve correlacionado com a redução dos níveis plasmáticos de natalizumabe. Anticorpos persistentes resultaram em redução substancial da efetividade de TYSABRI® (natalizumabe). O risco da progressão da incapacidade e a taxa de anual de surtos foram similares em pacientes tratados com TYSABRI® (natalizumabe) com anticorpos persistentes e em pacientes que receberam placebo.

Reações à infusão que foram mais frequentemente associadas com anticorpos anti-natalizumabe persistente foram urticaria, rigidez, náusea, vômito, dor de cabeça, rubor, tontura, prurido, tremor, sensação de frio e pirexia. Demais reações adversas comuns em pacientes com anticorpos persistentes incluíram mialgia, hipertensão, dispnea, ansiedade e taquicardia.

Se, ao final de aproximadamente 6 meses de tratamento, houver suspeita de anticorpos persistentes devido à eficácia reduzida ou devido à ocorrência de reações relacionadas com a infusão, estes podem ser detectados e confirmados com um novo teste, 6 semanas após o primeiro teste positivo. Levando-se em conta que a eficácia pode ser reduzida ou que a incidência de reações de hipersensibilidade ou reações associadas à infusão pode aumentar em um paciente com anticorpos persistentes, o tratamento deve ser suspenso em pacientes que desenvolvam este tipo de anticorpos.

Em estudos clínicos com pacientes não portadores de EM, anticorpos anti-natalizumabe foram inicialmente testados na semana 12 de tratamento. Em uma proporção substancial dos pacientes, esse foi o único teste realizado considerando a duração de 12 semanas dos estudos controlados por placebo. Aproximadamente 10% dos pacientes apresentaram anticorpos anti-natalizumabe, pelo menos, em uma ocasião. Anticorpos persistentes resultaram em eficácia reduzida e em aumento das reações infusionais com sintomas que incluíram urticaria, prurido, náusea, rubor e dispnea.

A imunogenicidade a longo prazo de TYSABRI® (natalizumabe) e os efeitos dos níveis baixos e moderados dos anticorpos anti-natalizumabe são desconhecidos.

Dados de imunogenicidade são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de anticorpos positivos em um ensaio pode ser influenciadas por diversos fatores como o manuseio da amostra, tempo de coleta da amostra, medicamentos concomitantes e a doença de base. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos anti-natalizumabe com a incidência de anticorpos a outros produtos pode ser equivocada.

Reações de hipersensibilidade

Em estudos clínicos controlados, com duração de 2 anos, realizados em pacientes com EM, ocorreram reações de hipersensibilidade em no máximo 4% dos pacientes. Ocorreram reações anafiláticas/anafilactoides em menos de 1% dos pacientes que receberam TYSABRI® (natalizumabe). As reações de hipersensibilidade ocorreram, geralmente, durante a infusão ou até 1 hora após a conclusão da infusão. Na experiência após a introdução no mercado, foram relatadas reações de hipersensibilidade que ocorreram associadas a um ou mais dos seguintes sintomas: hipotensão ou hipertensão arterial, dor no peito, desconforto no peito, dispnea e angioedema, além dos sintomas mais habituais como erupções cutâneas e urticária.

Lesão hepática

Relatos espontâneos de lesão hepática grave, alteração das enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia foram reportados durante o uso comercial de TYSABRI® (natalizumabe).

Anemia e anemia hemolítica

Foram relatados casos sérios e graves de anemia e anemia hemolítica em pacientes do estudo observacional pós-comercialização que estavam em tratamento com TYSABRI® (natalizumabe).

Neoplasia

Não foram observadas diferenças nas taxas de incidência ou na natureza de neoplasias entre pacientes tratados com natalizumabe e pacientes 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 natalizumabe sobre as neoplasias.

Alterações em testes laboratoriais

Em estudos clínicos controlados, com duração de 2 anos e pacientes portadores de EM, o tratamento com TYSABRI® (natalizumabe) foi associado ao aumento dos linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos e glóbulos vermelhos nucleados na circulação. Não foram observados aumentos nos neutrófilos. O aumento dos linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos relativamente à linha basal variou entre 35% e 140% para tipos individuais de células, mas a contagem média de células manteve-se dentro dos limites normais. Durante o tratamento com TYSABRI® (natalizumabe), foram observadas pequenas reduções nas contagens de hemoglobina (decréscimo médio de 0,6 g/dl), hematócrito (decréscimo médio de 2%) e glóbulos vermelhos (decréscimo médio de $0,1 \times 10^6/l$). Todas as alterações nas variáveis hematológicas voltaram aos valores anteriores ao tratamento, geralmente no prazo de 16 semanas da última dose do medicamento, não tendo as alterações sido associadas a sintomas clínicos. Na experiência de uso comercial, também houve relatos de eosinofilia (contagem de eosinófilos $>1.500/mm^3$) sem sintomas clínicos. Em tais casos, quando o tratamento com TYSABRI® (natalizumabe) foi descontinuado, os níveis normais de eosinófilos foram reestabelecidos.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10) SUPERDOSE

Nenhum caso de superdosagem foi relatado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS

MS: 1.6993.0002.001-8

Farm. Resp.: Milton Castro - CRF GO nº 8.070

Fabricado por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Ravensburg, Alemanha

Embalado por:

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS - Hillerod, Dinamarca



Registrado por:

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.
Avenida Doutor Cardoso de Melo, 1184 - 17º andar - Vila Olímpia
CEP 04548-004 - São Paulo - SP
CNPJ 07.986.222/0001-74

Importado e comercializado por:

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia BR-153, s/n, Km 42 - Parte B, Subparte R - Zona Urbana - Parque Calixtópolis
CEP 75135-040 - Anápolis - GO
CNPJ 07.986.222/0003-36

Biogen Atendimento ao Cliente: 0800 7240055

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 27/05/2019.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

