

Tysabri 300 mg concentrado para solução para perfusão / Tysabri 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia. **Composição qualitativa e quantitativa** Cada ml de concentrado contém 20 mg de natalizumab. Quando diluída, a solução para perfusão contém aproximadamente 2,6 mg por ml de natalizumab / Cada ml de solução injetável contém 150 mg de natalizumab. Natalizumab é um anticorpo recombinante humanizado da anti- $\alpha 4$ -integrina, produzido numa linhagem celular de murinos por meio de tecnologia ADN recombinante. **Forma farmacêutica** Concentrado para solução para perfusão. Solução incolor, transparente a ligeiramente opalescente / Solução injetável (injetável). Solução incolor a ligeiramente amarela, ligeiramente opalescente a opalescente. **Indicações terapêuticas** Tysabri é indicado como terapêutica única modificadora da doença em adultos com esclerose múltipla surto-remissão (EMSR) muito ativa para doentes com elevada atividade da doença apesar de um regime de tratamento completo e adequado com pelo menos uma terapêutica modificadora da doença (TMD) ou doentes com EMSR grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais surtos incapacitantes no espaço de um ano e com 1 ou mais lesões captantes de gadolínio na Ressonância Magnética (RM) crânioencefálica ou um aumento significativo da carga de lesões em T2 comparativamente com uma RM anterior recente. **Posologia e modo de administração** A terapêutica deve ser iniciada e supervisionada continuamente por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento de doenças do foro neurológico, com acesso atempado a RM. O tratamento domiciliário não é recomendado. A administração é para ser realizada por um profissional de saúde e os doentes têm de ser monitorizados quanto a sinais e sintomas precoces de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP). Tem de se dar aos doentes tratados com este medicamento o cartão de advertência ao doente e informá-los sobre os riscos do medicamento. Depois de 2 anos de tratamento, os doentes devem ser novamente informados acerca dos riscos, especialmente acerca do risco aumentado de LMP, e devem ser instruídos, juntamente com os seus prestadores de cuidados de saúde, sobre os sinais e sintomas precoces de LMP. Devem estar disponíveis recursos para o tratamento de reações de hipersensibilidade, bem como o acesso a imagens por RM. Os dados para a formulação subcutânea na população de doentes sem exposição prévia a Tysabri são limitados. Antes de iniciar o tratamento, o médico tem de confirmar se os doentes em questão não se encontram imunocomprometidos. **Posologia** Tysabri 300 mg concentrado para solução para perfusão é administrado 1 vez de 4 em 4 semanas. A dose recomendada para administração subcutânea é também de 300 mg de 4 em 4 semanas. Como cada seringa pré-cheia contém 150 mg de natalizumab, duas seringas pré-cheias precisam de ser administradas ao doente. A continuação da terapêutica tem de ser cuidadosamente reconsiderada em doentes que não apresentem indícios de benefício com o tratamento passado 6 meses. Ao fim de 2 anos, a continuação do tratamento deve apenas ser considerada após uma reavaliação do potencial benefício-risco. **Readministração** Não foi estabelecida a eficácia da readministração. **Populações especiais** **Idosos** Este medicamento não é recomendado para utilização em doentes com idade superior a 65 anos devido à falta de dados nesta população. **Compromisso hepático e renal** Não foram realizados estudos para examinar os efeitos do compromisso hepático ou renal. O mecanismo de eliminação e os resultados da farmacocinética da população sugerem que não será necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ou renal. **População pediátrica** A segurança e eficácia deste medicamento em crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não pode ser feita qualquer recomendação posológica. **Modo de administração** Tysabri 300 mg concentrado para solução para perfusão destina-se a utilização por via intravenosa. Após a diluição, a perfusão deve ser administrada ao longo de aproximadamente 1 hora e os doentes devem ser mantidos em observação, relativamente a sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade durante a perfusão e durante 1 hora após a conclusão da perfusão. Após as primeiras 12 doses intravenosas de Tysabri, os doentes devem continuar a ser observados durante a perfusão. Se os doentes não tiverem experienciado quaisquer reações à perfusão, o tempo de observação pós dose poderá ser reduzido ou removido de acordo com o parecer clínico. Os doentes que reiniciam o tratamento com natalizumab após uma pausa de tratamento ≥ 6 meses devem ser observados durante a perfusão e durante 1 hora após a conclusão da perfusão para a deteção de sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade durante as primeiras 12 perfusões intravenosas após reiniciar a terapêutica. Tysabri 300 mg concentrado para solução para perfusão não pode ser administrado como injeção em bólus. Tysabri 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia destina-se para injeção subcutânea por um profissional de saúde. As injeções das duas seringas pré-cheias devem ser administradas (dose total 300 mg), uma após a outra sem atraso significativo. A segunda injeção deve ser administrada, o mais tardar, 30 minutos após a primeira injeção. Os locais para injeção subcutânea são a coxa, o abdómen ou a parte posterior do braço. A injeção não deve ser dada numa área do corpo onde a pele esteja irritada, avermelhada, com nódoa negra, infetada, ou com cicatrizes de qualquer forma. Ao retirar a seringa do local da injeção, o êmbolo deve ser solto enquanto se puxa a agulha diretamente para fora. O soltar do êmbolo permitirá que o protetor da agulha cubra a agulha. A segunda injeção deve estar a mais de 3 cm do primeiro local de injeção (ver instruções de administração no fim do folheto informativo). Os doentes devem ser observados durante as injeções subcutâneas e durante 1 hora depois para verificar se existem sinais ou sintomas de reações à injeção, incluindo hipersensibilidade. Para as primeiras 6 doses, os doentes devem ser observados durante a injeção e durante 1 hora depois para verificar se existem sinais ou sintomas de reações à injeção, incluindo hipersensibilidade. Depois disso, independentemente da via de administração, o tempo de observação pós-injeção de 1 hora pode ser reduzido ou eliminado de acordo com o parecer clínico, se os doentes não tiverem demonstrado quaisquer reações à injeção. Tysabri 150 mg solução injetável em seringa pré-cheia não se destina a perfusão intravenosa e deve ser administrada apenas por injeção subcutânea. **Contraindicações** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Doentes que apresentam maior risco de manifestação de infeções oportunistas, incluindo doentes imunocomprometidos. Combinação com outras TMDs. Neoplasias ativas conhecidas, exceto no caso de doentes com carcinoma das células basais cutâneas. **Advertências e precauções especiais de utilização** **Rastreabilidade** De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara. **Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP):** A utilização deste medicamento tem sido associada a um risco aumentado de LMP, uma infeção oportunista causada pelo vírus John Cunningham (JCV), que pode ser fatal ou resultar em incapacidade grave. Devido a este risco aumentado de desenvolver LMP, os benefícios e riscos do tratamento devem ser reconsiderados individualmente pelo médico especialista e pelo doente; os doentes têm que ser monitorizados a intervalos regulares durante o tratamento, e devem ser instruídos, juntamente com os seus cuidadores sobre os sinais e sintomas precoces de LMP. O vírus JC também causa neuropatia de células granulares (NCG) que foi notificada em doentes tratados com este medicamento. Os sintomas de NCG causada por JCV são semelhantes aos sintomas de LMP. 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; E 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. Os doentes que têm os três fatores de risco mencionados 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 Tysabri (intervalo posológico médio de aproximadamente 6 semanas) sugere estar associada a um menor risco de LMP em comparação com a posologia aprovada. Caso seja utilizada a extensão do intervalo de dose, recomenda-se precaução porque a eficácia da extensão do intervalo de dose não está estabelecida e o perfil benefício-risco associado é atualmente desconhecido. A diminuição do risco de LMP é baseada em dados da via de administração intravenosa. Não estão disponíveis dados clínicos sobre a segurança ou eficácia desta extensão do intervalo de dose com a via de administração subcutânea. Nos doentes considerados de alto risco, este tratamento só deverá ser continuado se os benefícios superarem os riscos. **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 com resultado negativo 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. 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). **Avaliação de LMP através de RM:** Antes de iniciar o tratamento, deve estar disponível uma RM recente como ponto de referência, que deve ser repetida, pelo menos, anualmente. Para doentes em maior risco de LMP devem ser consideradas RMs mais frequentes utilizando um protocolo resumido. Isto inclui: doentes com os três fatores de risco para LMP ou doentes com um índice elevado de anticorpos anti-JCV que receberam tratamento por um período superior a 2 anos e sem história prévia de terapêutica imunossupressora. A evidência atual sugere que o risco de LMP é baixo, para um índice igual ou inferior a 0,9 e aumenta substancialmente para valores superiores a 1,5 para doentes que foram tratados por períodos superiores a 2 anos. A LMP deve ser considerada como um diagnóstico diferencial em qualquer doente com EM a tomar Tysabri que apresente sintomas neurológicos e/ou novas lesões cerebrais na RM. **Se se suspeitar de LMP ou NCG por JCV, tem de se suspender o tratamento até se excluir a presença de LMP.** O clínico deve avaliar o doente de modo a determinar se os sintomas são indicativos de disfunção neurológica e, se assim for, se estes sintomas são típicos de EM ou possivelmente sugestivos de LMP ou NCG por JCV. Se existir qualquer dúvida, deve considerar-se o recurso a uma avaliação mais profunda, conforme descrito nas Informações para o Médico e Orientações de Tratamento. Assim que o clínico tiver excluído a hipótese de se tratar de LMP e/ou NCG por JCV, 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. Os doentes devem também ser aconselhados no sentido de avisarem o seu parceiro, ou cuidador, sobre o seu tratamento, dado que estes poderão notar sintomas dos quais o doente não tem consciência. Foi notificada LMP após a descontinuação deste medicamento em doentes que não apresentaram resultados sugestivos de LMP no momento da descontinuação. Os doentes e os médicos devem continuar a seguir o mesmo protocolo de monitorização e permanecer alerta quanto a quaisquer sinais ou sintomas que possam sugerir LMP, durante cerca de 6 meses após a descontinuação. Se o doente desenvolver LMP, a administração tem de ser definitivamente suspensa. Na sequência de reconstituição do sistema imunológico em doentes imunocomprometidos com LMP, observou-se melhoria do estado. Com base numa análise retrospectiva dos doentes tratados com natalizumab desde a sua aprovação, não foi observada qualquer diferença na sobrevida de 2 anos após o diagnóstico de LMP entre os doentes que receberam PLEX e aqueles que não receberam. **LMP e IRIS (síndrome inflamatória de reconstituição da função imunitária)** A IRIS ocorre em quase todos os doentes com LMP tratados com este medicamento depois da retirada ou remoção do medicamento. Pensa-se que a IRIS é o resultado da restauração da função imunitária em doentes com LMP, o que pode levar a complicações neurológicas graves e pode ser fatal. Deverá ser feita monitorização quanto ao desenvolvimento de IRIS, assim como deve ser instituído o tratamento adequado da inflamação associada durante a recuperação da LMP. **Infeções incluindo outras infeções oportunistas** Foram referidas outras infeções oportunistas com a utilização deste medicamento. Este medicamento aumenta o risco de desenvolver encefalite e meningite causadas pelos vírus herpes simplex e varicela zoster. Em doentes com EM a receber o tratamento no contexto de pós-comercialização, foram notificados casos graves, que colocam a vida em risco, e por vezes fatais. Se ocorrer encefalite ou meningite herpéticas, o medicamento deve ser suspenso e deve ser administrado o tratamento adequado para estas complicações. A necrose aguda da retina (NAR) é uma infeção viral fulminante rara da retina causada pela família do vírus herpes. A NAR foi observada em doentes tratados com este medicamento, e pode potencialmente provocar cegueira. Os doentes que apresentem sintomas oculares, tais como acuidade visual diminuída, vermelhidão e dor ocular devem ser encaminhados para um rastreio da retina para NAR. Após o diagnóstico clínico de NAR, deve ser considerada a interrupção deste medicamento. 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 este 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 esta terapêutica 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. **Hipersensibilidade** Têm sido associadas a este medicamento reações de hipersensibilidade, incluindo, para a perfusão intravenosa, reações sistémicas graves. 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 (1 ou 2 perfusões) e um período alargado (3 meses ou mais) sem tratamento. Contudo, o risco de reações de hipersensibilidade deve ser considerado em cada administração. Os doentes devem ser mantidos em observação durante a perfusão e na hora seguinte à conclusão da mesma. Devem estar disponíveis recursos para o tratamento de reações de hipersensibilidade. Este medicamento deve ser descontinuado e deve ser iniciada a terapêutica apropriada aos primeiros sintomas ou sinais de hipersensibilidade. Os doentes que tiverem sofrido uma reação de hipersensibilidade têm de descontinuar definitivamente o tratamento com natalizumab. Os dados para a formulação subcutânea na população de doentes sem exposição prévia a Tysabri são limitados. **Tratamento concomitante com imunossuppressores** A segurança e a eficácia deste medicamento em combinação com outras terapêuticas imunossupressoras e antineoplásicas não foram totalmente estabelecidas. A utilização concomitante destes produtos com este medicamento pode aumentar o risco de infeções, incluindo infeções oportunistas, pelo que é contraindicado. Em ensaios clínicos, o tratamento concomitante de surtos com um regime de curta duração com corticosteroides não esteve associado a um aumento de 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 imunossuppressores 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. Deve tomar-se especial cuidado com doentes que foram tratados previamente com imunossuppressores, de modo a dar tempo suficiente para a recuperação da função imunitária. 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 antes de se iniciar o tratamento para assegurar que os efeitos imunitários da terapêutica anterior se resolveram. Os doentes podem ser transferidos diretamente de interferão beta ou acetato de glatirâmero para natalizumab desde que não existam sinais de anomalias importantes relacionadas com o tratamento. 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, o período de eliminação deve ser o suficiente para recuperação da contagem linfocitária antes de se iniciar o tratamento (aproximadamente 1 a 2 meses). 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 RCM 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. **Imunogenicidade** Exacerbações da doença ou acontecimentos relacionados com a perfusão ou injeção podem indicar o desenvolvimento de anticorpos anti-natalizumab. Em tais casos, a presença de anticorpos deve ser avaliada. Caso estes permaneçam positivos num teste de confirmação após pelo menos 6 semanas, o tratamento deve ser interrompido, visto que a presença de anticorpos persistentes está associada a uma diminuição substancial da eficácia deste medicamento e a um aumento da incidência de reações de hipersensibilidade. **Efeitos hepáticos** Durante a fase de pós-comercialização, foram notificadas reações adversas graves espontâneas de lesões hepáticas. Estas lesões podem ocorrer em qualquer altura durante o tratamento, mesmo após a primeira administração. Nalguns casos, a reação reiniciou 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. 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** O médico precisa de estar ciente de que natalizumab se mantém na corrente sanguínea, e possui efeitos farmacodinâmicos durante cerca de 12 semanas após a última dose. O início de outras terapêuticas durante este intervalo resultará numa exposição concomitante ao natalizumab. 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 e poderá ser apropriado um período de eliminação do natalizumab. **Interações medicamentosas e outras formas de interação.** **Imunizações** Num estudo realizado em 60 doentes com surtos de EM não houve diferença significativa na resposta imunitária humoral a um antígeno de repetição foi observada apenas uma resposta imunitária humoral ligeiramente mais lenta e reduzida a um neoantígeno em doentes tratados com este medicamento durante 6 meses em comparação com um grupo de controlo não tratado. Não foram estudadas vacinas vivas. **Efeitos indesejáveis** **Resumo do perfil de segurança** O perfil de segurança observado para o natalizumab administrado por via subcutânea foi consistente com o perfil de segurança conhecido do natalizumab administrado por via intravenosa, com exceção da dor no local da injeção. A frequência global da dor no local de injeção foi frequente 4% (3/71) para participantes que receberam natalizumab 300 mg, de 4 em 4 semanas, por administração subcutânea. Em ensaios clínicos com 6.786 doentes tratados com natalizumab (perfusão intravenosa e injeção subcutânea), as reações adversas mais frequentes foram cefaleias (32%), nasofaringite (27%), fadiga (23%), infeção do trato urinário (16%), náuseas (15%), artralgia (14%) e tonturas (11%) associadas com a administração de natalizumab. **Lista tabelar de reações adversas.** As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. **Infeções e infestações** **Muito frequentes:** Nasofaringite e Infeção do trato urinário. **Frequentes:** Infeção por herpes. **Pouco frequentes:** Leucoencefalopatia multifocal progressiva. **Raras:** Herpes oftalmológico. **Desconhecidas:** Meningoencefalite herpética, Neuropatia das células granulosas do vírus JC, Retinopatia herpética necrotizante. **Doenças do sistema imunitário** **Frequentes:** Hipersensibilidade. **Pouco frequentes:** Reação anafilática, Síndrome inflamatória de reconstituição imunitária. **Doenças do sistema sanguíneo e linfático** **Frequentes:** Anemia. **Pouco frequentes:** Trombocitopenia, Púrpura trombocitopénica imune (PTI), Eosinofilia. **Raras:** Anemia hemolítica, Glóbulos vermelhos nucleados. **Doenças hepatobiliares** **Raras:** Hiperbilirubinemia. **Desconhecidas:** Lesões hepáticas. **Pesquisas** **Frequentes:** Aumento da enzima hepática, Anticorpo específico do medicamento presente. **Lesões, intoxicações e complicações procedimentais** **Muito frequentes:** Reação relacionada com a perfusão. **Perturbações respiratórias, torácicas e mediastinais** **Frequentes:** Dispneia. **Doenças gastrointestinais** **Muito frequentes:** Náuseas. **Frequentes:** Vômitos. **Doenças gerais e alterações no local de administração** **Muito frequentes:** Fadiga. **Frequentes:** Pirexia, Arrepios, Reação no local da perfusão, Reação no local da injeção. **Pouco frequentes:** Edema facial. **Doenças da pele e do tecido subcutâneo** **Frequentes:** Prurido, Erupção cutânea, Urticária. **Raras:** Angioedema. **Doenças vasculares** **Frequentes:** Ruborização. **Doenças do sistema nervoso** **Muito frequentes:** Tonturas, Cefaleias. **Doenças musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo** **Muito frequentes:** Artralgia. **Descrição de reações adversas selecionadas** **Reações relacionadas com a perfusão (RRP)** Em ensaios clínicos 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. Os efeitos referidos mais frequentemente com natalizumab do que com placebo incluíram tonturas, náuseas, urticária e arrepios. **Reações de hipersensibilidade** As reações de hipersensibilidade ocorreram, geralmente, no período de uma hora após a conclusão das injeções subcutâneas. O número de doentes analisados nos estudos DELIVER e REFINE foi baixo. Em ensaios clínicos realizados em doentes com EM, a receberem natalizumab por via intravenosa, ocorreram reações de hipersensibilidade num máximo de 4% dos doentes. Ocorreram reações anafiláticas/anafilactoides em menos de 1% dos doentes a receber este medicamento. As reações de hipersensibilidade ocorreram, geralmente, durante a perfusão ou até 1 hora após a conclusão da perfusão. Na experiência pós-comercialização foram notificadas reações de hipersensibilidade que ocorreram juntamente com um ou mais dos seguintes sintomas associados: hipotensão, hipertensão, dor no peito, desconforto no peito, dispneia, angioedema, além de sintomas mais habituais como erupção cutânea e urticária. **Imunogenicidade** Em ensaios clínicos realizados em doentes com EM, a receber natalizumab por via intravenosa, foram detetados anticorpos em 10% dos doentes. Desenvolveram-se anticorpos anti-natalizumab persistentes em cerca de 6% dos doentes. Foram detetados anticorpos em apenas uma ocasião noutros 4% dos doentes. Os anticorpos persistentes estiveram associados a uma diminuição substancial da eficácia de natalizumab e ao aumento da incidência de reações de hipersensibilidade. Outras reações relacionadas com a perfusão, associadas a anticorpos persistentes incluíram arrepios, náuseas, vômitos e rubor. No estudo DELIVER em doentes com EM sem exposição prévia a natalizumab, foram desenvolvidos anticorpos anti-natalizumab persistentes em 1 indivíduo (4%) dos 26 participantes que receberam natalizumab por via subcutânea. Os anticorpos foram detetados apenas numa outra ocasião em mais 5 participantes (19%). No estudo REFINE em doentes com EM, nenhum indivíduo (136 participantes) que tenha sido transferido da administração intravenosa de natalizumab para a administração subcutânea teve anticorpos anti-fármaco detetáveis durante o estudo. 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 realizados em doentes com EM, a taxa de infeção foi aproximadamente 1,5 por doente/ano tanto em doentes tratados com natalizumab (via intravenosa) como com placebo. A natureza das infeções foi, de um modo geral, semelhante nos doentes tratados com natalizumab e com placebo. Noutros ensaios clínicos, foram referidos casos de outras infeções oportunistas, algumas das quais fatais. A maioria dos doentes não interrompeu a terapêutica com natalizumab durante as infeções e a recuperação ocorreu com o tratamento adequado. Em ensaios clínicos (formulação intravenosa), a ocorrência de infeções por herpes 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. Na experiência pós-comercialização, foram notificados casos raros de necrose aguda da retina (NAR) em doentes tratados com

este medicamento. Ocorreram alguns casos em doentes com infeções do sistema nervoso central (SNC) causadas por herpes. 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. 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. Também foram notificados casos de NCG causada por JCV durante a utilização pós-comercialização deste medicamento. Os sintomas de NCG causada por JCV são semelhantes a LMP. Efeitos hepáticos Durante a fase de pós-comercialização, foram registados casos espontâneos de lesões hepáticas graves, aumento de enzimas hepáticas e hiperbilirubinemia. Anemia e anemia hemolítica Foram notificados raros casos graves de anemia e anemia hemolítica em doentes tratados com este medicamento nos estudos pós-comercialização. Neoplasias Não foram observadas diferenças nas taxas de incidência ou na natureza de mutagénese entre doentes tratados com natalizumab e doentes tratados com placebo em mais de 2 anos de tratamento. No entanto, é necessária uma observação por períodos de tratamento mais prolongados antes de se poder excluir qualquer efeito do natalizumab sobre mutagénese. Efeitos em testes laboratoriais Em ensaios clínicos 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. Durante o tratamento com este medicamento, foram observadas pequenas reduções nas contagens de hemoglobina, hematócrito e glóbulos vermelhos. Todas as alterações nas variáveis hematológicas voltaram aos valores anteriores ao tratamento, geralmente no prazo de 16 semanas da última dose do medicamento, não tendo as alterações estado associadas a sintomas clínicos. Na experiência pós-comercialização também tem havido notificações de eosinofilia 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. Dentro das limitações destes dados, não foram identificados quaisquer novos sinais de segurança nesta população de doentes. Na meta-análise não foram identificados casos de LMP, 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 diretamente ao INFARMED, I.P. através do Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53 1749-004 Lisboa Tel: +351 21 798 73 73 Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita) E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt **TITULAR DA AIM** Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Países Baixos **REPRESENTANTE LOCAL** Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** 08/2021 **Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006. Para mais informações deverá contactar o representante local do titular de autorização no mercado. RCM disponibilizado a pedido.**