

biogen idec

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 ACIMA DE 18 ANOS.

Composição:

Cada 1,0 mL da solução concentrada contém:

natalizumabe 20 mg

Excipientes: fosfato de sódio monobásico monohidratado, fosfato de sódio dibásico heptahidratado, cloreto de sódio, polissorbato 80 e água para solução injetável.

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 surtos 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 tido 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 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 hiperintensas T2.

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

Estudo AFFIRM: Principais características e resultados		
Concepção	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 (0-6,0)	2 (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
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	

RMN (0-2 anos)		
Alteração mediana % no volume de lesão T2 hiperintensa	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Número médio de lesões T2 hiperintensas novas ou recentemente aumentadas	11,0	1,9 (p<0,001)
Número médio de lesões T1 hipointensas	4,6	1,1 (p<0,001)
Número médio de lesões realçadas por Gadolínio	1,2	0,1 (p<0,001)

¹ A progressão da incapacidade foi definida como pelo menos um aumento de 1,0 ponto no EDSS a partir de uma linha basal EDSS $\geq 1,0$ mantida durante 12 ou 24 semanas ou pelo menos um aumento de 1,5 pontos 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 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 sub-unidade $\alpha 4$ 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-1 de adesão às células vasculares (VCAM-1), que é expressa no endotélio vascular ativado, e a molécula-1 de adesão às células de adressina mucosal (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 extra-celular 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.

Em 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.

Não foi estudada a farmacocinética de natalizumabe em pacientes pediátricos com EM ou em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

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) CONTRA-INDICAÇÕES

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

TYSABRI® (natalizumabe) é contra-indicado para pacientes que tem Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP).

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

A combinação de TYSABRI® (natalizumabe) com betainterferonas e acetato de glatirâmer é contra-indicada.

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

Este medicamento é contra-indicado para menores de 18 anos.

5) ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

A utilização do TYSABRI® (natalizumabe) tem sido associada a um risco aumentado de LMP.

A LMP é uma infecção oportunista causada pelo vírus JC, que acomete tipicamente pacientes imunocomprometidos, 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 instruídos, juntamente com seus cuidadores, sobre os primeiros sinais e sintomas de LMP.

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. A experiência com pacientes que receberam TYSABRI® (natalizumabe) por mais de 4 anos é limitada e, portanto, o risco de LMP nestes pacientes não pode ser estimado.
- Uso de imunossupressores antes do tratamento com TYSABRI® (natalizumabe).

O *status* de anticorpos anti-JCV identifica diferentes níveis de risco de LMP em pacientes tratados com TYSABRI® (natalizumabe).

Pacientes que são positivos para anticorpos anti-JCV tem um risco aumentado de desenvolver LMP comparados aos pacientes que são negativos para anticorpos anti-JCV.

Pacientes que tenham todos os 3 fatores de risco para desenvolver LMP (como resultado positivo para anticorpo anti-JCV, e tratamento acima de 2 anos e terapia anterior com imunossupressor) apresentam um risco significativamente maior de desenvolver LMP. Para pacientes que tenham todos os três fatores de risco, o tratamento com TYSABRI® (natalizumabe) deve ser continuado somente se os benefícios superarem os riscos.

Um teste de detecção de anticorpos anti-JCV fornece informações de apoio para a estratificação de risco no tratamento com TYSABRI® (natalizumabe). Recomenda-se a solicitação do teste que avalia a presença de anticorpos anti-JCV no plasma antes de se iniciar a terapia com TYSABRI® (natalizumabe) e para pacientes em tratamento com TYSABRI® (natalizumabe) com *status* de anticorpos anti-JCV desconhecido.

A infecção pelo vírus JC é um requisito para o desenvolvimento de LMP. O *status* negativo de anticorpos anti-JCV indica que não foi detectada uma exposição ao vírus JC. Os pacientes que são negativos para anticorpo anti-JCV ainda correm risco de desenvolver LMP devido à possibilidade de uma infecção nova pelo vírus JC 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. Na avaliação de risco, o paciente que em qualquer momento tiver um resultado positivo no teste de detecção de anticorpos anti-JCV é considerado positivo para anticorpos anti-JCV, independentemente dos resultados prévios ou subsequentes do teste de detecção de anticorpos anti-JCV. O *status* de anticorpos anti-JCV deve ser determinado por teste de imunoensaio validado clinicamente e analiticamente.

O teste de detecção de anticorpos anti-JCV (ELISA) não deve ser utilizado para diagnóstico de LMP.

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. Os pacientes devem ser monitorados regularmente, recomenda-se que o exame seja repetido anualmente, ou à critério do médico. Após 2 anos de tratamento, todos os pacientes devem ser informados novamente sobre o risco de desenvolvimento de LMP. No caso de ocorrerem sintomas neurológicos, deve-se suspender o tratamento com TYSABRI® (natalizumabe) até se excluir a presença de LMP. O médico deve avaliar o paciente 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. Se forem sugestivos de LMP, ou se existir qualquer dúvida, deve-se considerar uma avaliação mais profunda, incluindo exame para obtenção de imagens por RMN preferencialmente com contraste (para comparação com imagens anteriores ao tratamento), e análise do líquido cefalorraquidiano para detecção de DNA viral JC e repetição de avaliação neurológica. Se as avaliações iniciais para LMP forem negativas, mas permanecer a suspeita clínica de LMP, mantenha a suspensão de TYSABRI® (natalizumabe) e repita as avaliações (investigações clínica, de imagem e/ou laboratorial). Assim que o médico tiver excluído a hipótese de se tratar de LMP, o tratamento com TYSABRI® (natalizumabe) pode ser retomado.

O médico deve estar particularmente atento a sintomas que possam sugerir LMP que o paciente poderá não notar (por exemplo, sintomas cognitivos ou psiquiátricos). Os pacientes devem também ser aconselhados a avisarem o seu cuidador sobre o seu tratamento, dado que estes poderão notar sintomas dos quais o paciente não tem consciência.

Houve relato de LMP após a descontinuação de TYSABRI® (natalizumabe) em pacientes que não apresentavam sinais indicativos de LMP no momento da descontinuação. Os médicos devem continuar atentos a quaisquer sinais ou sintomas novos que podem ser sugestivos de LMP durante aproximadamente 6 meses após a descontinuação.

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

Não são conhecidas intervenções que podem tratar adequadamente a LMP. Em um estudo com 12 pacientes portadores de Esclerose Múltipla que não apresentavam LMP, três sessões de troca plasmática (plasmaférese) ao longo de 5 a 8 dias aceleraram a depuração (*clearance*) de TYSABRI® (natalizumabe), embora a ligação ao receptor integrina alfa-4 tenha permanecido alta na maioria dos pacientes. A depuração (*clearance*) de outros medicamentos e a mudança de volume, que possui o potencial de levar à hipotensão ou edema pulmonar, são eventos adversos que podem ocorrer durante a troca plasmática (plasmaférese). Apesar da troca plasmática (plasmaférese) não ter sido estudada em pacientes tratados com TYSABRI® (natalizumabe) e com LMP, ela é utilizada em tais pacientes na pós-comercialização para remover mais rapidamente o TYSABRI® (natalizumabe) da circulação. O teste

de detecção de anticorpos anti-JCV não deve ser realizado durante ou dentro das duas semanas que seguem a plasmaférese, devido à remoção de anticorpos do soro.

LMP E IRIS (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*)

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 TYSABRI® (natalizumabe). Em quase todos os casos, a IRIS ocorreu após a troca plasmática ter sido utilizada para eliminar o TYSABRI® (natalizumabe) circulante. A IRIS pode resultar da restauração da função imune em pacientes com LMP. A IRIS se apresenta como um declínio clínico na condição do paciente após a remoção de TYSABRI® (natalizumabe) (e em alguns casos após uma aparente melhora clínica), que pode ser rápido, pode levar a complicações neurológicas graves ou a morte, e é frequentemente associado com mudanças de características na RMN. O TYSABRI® (natalizumabe) não tem sido associado à IRIS em pacientes que descontinuaram o tratamento por razões não relacionadas à LMP. Deve ser realizado um monitoramento adequado quanto ao desenvolvimento de IRIS, que pode ocorrer de alguns dias a algumas semanas após a troca plasmática (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.

Outras infecções oportunistas

Foram relatadas outras infecções oportunistas com a utilização de TYSABRI® (natalizumabe), principalmente em pacientes com doença de Crohn que se encontravam imunocomprometidos, ou nos quais existia uma co-morbilidade significativa. No entanto, não é possível excluir atualmente um risco aumentado do aparecimento de outras infecções oportunistas com a utilização de TYSABRI® (natalizumabe) em pacientes que não apresentem este tipo de co-morbilidade. Foram igualmente detectadas infecções oportunistas em pacientes com Esclerose Múltipla tratados em monoterapia com TYSABRI® (natalizumabe).

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 através de outras avaliações.

Se um paciente que estiver em tratamento com TYSABRI® (natalizumabe) desenvolver uma infecção oportunista, o tratamento deve ser definitivamente 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, lembrem-se de informar 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. Estas reações ocorreram, geralmente, durante a infusão ou até 1 hora após a conclusão 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. 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 definitivamente 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 foi totalmente estabelecida. O uso concomitante destes medicamentos com TYSABRI® (natalizumabe) pode aumentar o risco de infecções, incluindo infecções oportunistas, e por isso é contra-indicado.

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.

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

Imunogenicidade

Exacerbações da doença ou efeitos relacionados com a infusão podem indicar o desenvolvimento de anticorpos contra o 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 passadas 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.

Para pacientes que receberam uma exposição inicial curta de TYSABRI® (natalizumabe) e seguem por um período sem tratamento, há um maior risco de hipersensibilidade após a reintrodução do tratamento; a presença de anticorpos deve ser avaliada e, se continuar positiva em um teste confirmatório após 6 semanas, o tratamento não deve ser retomado.

Lesão hepática

Relatos espontâneos de lesão hepática foram repostados durante o uso comercial de TYSABRI® (natalizumabe). Estes danos hepáticos podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento, mesmo após a primeira dose. Em alguns casos, a reação reapareceu quando TYSABRI® (natalizumabe) foi reintroduzido. Alguns pacientes com histórico médico de alteração 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 danos hepáticos significativos, 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 natalizumabe 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 natalizumabe. Para outros medicamentos, como interferonas e acetato de glatirâmer, a exposição concomitante neste intervalo não foi associada a riscos de segurança nos estudos clínicos realizados. Não há estudos disponíveis em pacientes com EM quanto ao uso concomitante com medicamentos imunossupressores; o uso destes medicamentos logo após a interrupção do tratamento com o natalizumabe pode levar a um efeito imunossupressor adicional. Esta situação deve ser cuidadosamente considerada caso a caso, e um período de *wash-out* do natalizumabe pode ser apropriado. Regimes curtos de esteróides 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.

TYSABRI® (natalizumabe) é excretado no leite humano. O efeito do natalizumabe nos 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 natalizumabe não teve qualquer efeito sobre a fertilidade masculina.

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

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Idosos:

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

População pediátrica:

TYSABRI® (natalizumabe) é contra-indicado em indivíduos com menos de 18 anos de idade.

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 será 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 natalizumabe em estudos realizados com camundongos.

Não foram observados quaisquer efeitos clastogênicos ou mutagênicos do 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 fêmea cobaia quando se utilizaram doses superiores à dose humana; o natalizumabe não teve qualquer efeito sobre a fertilidade masculina.

O efeito do 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. Num estudo realizado com cobaias, observou-se uma pequena redução na taxa de sobrevivência das crias. Num estudo realizado com macacos, o número de abortos duplicou nos grupos tratados com 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 natalizumabe no feto que incluíam anemia ligeira, redução na contagem de plaquetas, aumento do peso do baço e diminuição do peso do fígado e do timo. Estas alterações estiveram associadas ao aumento de hematopoiese extra-medular esplênica, atrofia do timo e hematopoiese hepática diminuída. As contagens de plaquetas também diminuíram em crias nascidas de mães tratadas com 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 natalizumabe.

Nas macacas *cynomolgus* tratadas com 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 contra-indicado.

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 re-exposição 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.

Válido por 48 meses, a partir da data de fabricação.

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.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

TYSABRI® (natalizumabe) é uma solução concentrada, um líquido transparente incolor a levemente turvo, que deve ser preparado e administrado 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, estas 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.

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 imunossuppressores e presença de anticorpos anti-JCV.

Reintrodução

A eficácia na reintrodução não foi estabelecida.

9) REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos controlados por placebo realizados em 1.617 pacientes com Esclerose Múltipla (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 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 associados com as infusões.

Entende-se como reação adversa aquela julgada relacionada com o tratamento pelo médico investigador. Estão indicadas abaixo as reações adversas ao medicamento relatadas para o natalizumabe, com uma incidência 0,5% superior ao relatado com placebo. As reações são relatadas com os termos preferenciais MedDRA, na classe de

sistemas de órgãos primários MedDRA por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência, definidas da seguinte maneira:

<i>Frequência das Reações Adversas</i>	
$\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)	Comum (frequente)
$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$)	Incomum (infrequente)

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$):

Infecções e infestações: infecção das vias urinárias, nasofaringite.

Doenças do sistema imunológico: urticária.

Doenças do sistema nervoso: cefaléia, tonturas.

Doenças gastrointestinais: vômitos, náuseas.

Afeções musculoesqueléticas e do dos tecidos conjuntivos: artralgia.

Geral e local de administração: rigidez, pirexia, fadiga.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$):

Doenças do sistema imunológico: hipersensibilidade.

Doenças do sistema nervoso: Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP).

Reações à infusão

Em estudos clínicos controlados, com duração de 2 anos, realizados em pacientes com Esclerose Múltipla (EM), uma reação relacionada com a infusão foi definida como a reação adversa que ocorre durante a infusão ou no período de 1 hora seguinte à conclusão da mesma. Estes ocorreram em 23,1% dos pacientes com EM tratados com natalizumabe (placebo: 18,7%). As reações referidas mais frequentemente com natalizumabe do que com placebo incluíram tonturas, náuseas, urticária e rigidez.

Reações de hipersensibilidade

Em estudos clínicos controlados, com duração de 2 anos, realizados em pacientes com Esclerose Múltipla (EM), ocorreram reações de hipersensibilidade em no máximo 4% dos pacientes. Ocorreram reações anafiláticas/anafilactóides 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, hipertensão, dor no peito, desconforto no peito, dispnéia e angioedema, além dos sintomas mais habituais como erupções cutâneas e urticária.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos controlados de 2 anos realizados em pacientes com Esclerose Múltipla (EM), foram detectados anticorpos em 10% dos pacientes. Desenvolveram-se anticorpos anti-natalizumabe persistentes (um teste positivo, reproduzido na repetição do teste pelo menos 6 semanas mais tarde) em cerca de 6% dos pacientes. Foram detectados anticorpos em apenas uma ocasião em outros 4% dos pacientes. Os anticorpos persistentes estiveram associados a uma diminuição substancial da eficácia do TYSABRI[®] (natalizumabe) e ao aumento da incidência de reações de

hipersensibilidade. Outras reações relacionadas com a infusão, associadas a anticorpos persistentes incluíram rigidez, náuseas, vômitos e rubor .

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.

Infecções, incluindo Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) e infecções oportunistas

Em estudos clínicos controlados, com duração de 2 anos, realizados em pacientes com Esclerose Múltipla (EM), a taxa de infecção foi de aproximadamente 1,5 por paciente/ano tanto em pacientes tratados com natalizumabe como com placebo. A natureza das infecções foi, de modo geral, semelhante nos pacientes tratados com natalizumabe e com placebo. Foi relatado um caso de diarreia provocada por *cryptosporidium* nos estudos clínicos de EM. Em outros estudos clínicos, foram relatados casos de outras infecções oportunistas, algumas das quais fatais. 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. A experiência inicial após a introdução no mercado incluiu um caso fatal de encefalite por Herpes.

A maioria dos pacientes não interrompeu o uso do natalizumabe durante as infecções, e a recuperação ocorreu com o tratamento adequado.

Foram relatados casos de LMP nos estudos clínicos, em estudos observacionais e na farmacovigilância após a introdução no mercado. A LMP conduz normalmente a incapacidade grave ou morte.

Lesão hepática

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

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, 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.

MS: 1.6993.0002.001-8

Farm. Resp.: Milton Castro - CRF GO nº 8070

Fabricado por:

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

Rotulado e embalado por:

Biogen Idec Allé 1, Hillerød, Dinamarca

Registrado por:

Biogen Idec Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

CNPJ 07.986.222/0001-74

Importado e comercializado por:

Biogen Idec Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia BR-153, s/n – Km 42 – Parte B – Zona Urbana – Parque Calixtópolis

CEP 75135-040 - Anápolis - GO

CNPJ 07.986.222/0003-36

Biogen Idec Atendimento ao Cliente: 0800 7240055

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 15/04/2013.

