



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3395

BUENOS AIRES, 10 ABR. 2017

VISTO el Expediente N° 1-47-14264-16-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L. solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada TYSABRI/NATALIZUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA, autorizado por el certificado N° 55.340.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que de fojas 225-226 y 230 obra los Informes Técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3395

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L., los nuevos prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada TYSABRI/NATALIZUMAB forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION INTRAVENOSA, autorizada por el Certificado N° 55.340.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones, el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.340 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición, conjuntamente con los rótulos y prospecto, Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-14264-16-3

DISPOSICIÓN N°
mjrl

3395



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 3395 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 55.340 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: TYSABRI/NATALIZUMAB

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION INTRAVENOSA

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0191/2010

Tramitado por expediente N° 1-47-4489/09-2

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO	DATO AUTORIZADO
	HASTA LA FECHA	
PROSPECTOS E INFORMACION PARA EL PACIENTE	Anexo de Disposición N° 0191/2010	Prospectos: Original fojas: 161 a 174 Duplicado fojas 181 a 194. Triplicado a fojas 201 a 214, se desglosan fojas 161 a 174. Información para el



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

		paciente: Original fojas: 175 a 180. Duplicado fojas 195 a 200. Triplicado a fojas 215 a 220, se desglosan fojas 175 a 180.
--	--	--

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L., titular del Certificado de Autorización N° 55.340 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **10 ABR. 2017**

Expediente N° 1-47-14264-16-3

DISPOSICION N°

3395

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



10 ABR. 2017

3395

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TYSABRI 300 mg solución para infusión intravenosa

Natalizumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

Además de este prospecto, se le entregará una tarjeta de alerta al paciente que contiene información importante sobre seguridad que debe conocer antes de recibir TYSABRI (pronunciado Ti-sa-bri) y durante el tratamiento con TYSABRI.

- Conserve este prospecto y la tarjeta de alerta al paciente, ya que puede tener que volver a leerlos.
- Es importante que conserve la tarjeta de alerta con usted durante el tratamiento y durante seis meses después de la última dosis de TYSABRI, ya que se pueden producir efectos secundarios incluso después de haber interrumpido el tratamiento.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- En este prospecto se describirán los efectos adversos que algunos pacientes experimentan con TYSABRI. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o enfermera.

Información adicional

1. QUÉ ES TYSABRI Y PARA QUE SE UTILIZA

TYSABRI contiene el principio activo natalizumab. Este principio activo es lo que se llama un anticuerpo monoclonal. Estos anticuerpos actúan uniéndose a proteínas del cuerpo para neutralizar su efecto nocivo.

TYSABRI se utiliza para tratar la esclerosis múltiple (EM) a brotes y remisiones.

Los síntomas de la EM pueden variar de un paciente a otro; es posible que usted experimente algunos o ninguno. Los síntomas son, entre otros, los siguientes: problemas para caminar, hormigueo en la cara, los brazos o las piernas, problemas de visión, cansancio, sensación de inestabilidad o mareo, problemas vesicales e intestinales, dificultad para pensar y concentrarse, depresión, dolor agudo o crónico, problemas sexuales y rigidez y espasmos musculares. Cuando los síntomas se recrudecen, se denomina recidiva (también exacerbación o brote). Cuando se produce una recidiva, es posible que advierta los síntomas súbitamente, en el plazo de unas horas, o con una progresión lenta durante varios días. Los síntomas generalmente mejoran de forma gradual (esto se denomina remisión).

La EM causa una inflamación en el cerebro que daña las células nerviosas. El principio activo de TYSABRI es el natalizumab, una proteína similar a sus propios anticuerpos. Impide que las células que causan inflamación se desplacen al cerebro. Esto reduce la lesión nerviosa causada por la EM.

En ensayos clínicos, TYSABRI redujo aproximadamente a la mitad la progresión de los efectos de discapacidad que provoca la EM y también redujo el número de brotes de EM en dos tercios. Sin embargo, TYSABRI no puede reparar las lesiones ya causadas por la EM. Cuando reciba TYSABRI es posible que no note ninguna mejoría, pero TYSABRI puede seguir actuando para prevenir el empeoramiento de la EM.

Es importante que continúe el tratamiento mientras usted y su médico decidan que le está ayudando.

2. ANTES DE USAR TYSABRI

Antes de comenzar el tratamiento con TYSABRI, es importante que usted y su médico hayan discutido los efectos beneficiosos que se esperan de este tratamiento y los riesgos asociados al mismo.

No utilice TYSABRI

- Si es alérgico (hipersensible) al natalizumab o a cualquiera de los demás componentes de TYSABRI
- Si su médico le ha dicho que padece leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una enfermedad rara del cerebro
- Si su médico le ha dicho que tiene un problema grave del sistema inmunitario (por ejemplo, debido a una enfermedad como leucemia o infección por el VIH, o por medicamentos que esté usando o que haya usado).
- Si está tomando medicamentos que no pueden usarse con TYSABRI.

Handwritten signature

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



- Si padece cáncer (a menos que se trate de un tipo de cáncer de piel llamado carcinoma basocelular).
- Si tiene menos de 18 años de edad.

Tenga especial precaución con TYSABRI

Infecciones

Informe a su médico **inmediatamente** si tiene, o cree que tiene, algún tipo de infección (ver efectos adversos). Algunas infecciones distintas de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) también pueden ser graves y pueden deberse a virus, bacterias u otras causas.

Existen casos de una infección cerebral rara, llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que se ha producido en pacientes que han recibido TYSABRI. La LMP puede provocar una discapacidad grave o la muerte.

- Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de una recidiva de la EM (p. ej. debilidad o cambios visuales). Por consiguiente, si cree que su EM está empeorando o si advierte síntomas nuevos mientras se encuentre en tratamiento con TYSABRI o hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento con TYSABRI, es muy importante que informe a su médico lo antes posible.
- Hable con su pareja y/o con las personas que lo cuidan e infórmeles acerca de su tratamiento. Podrían surgir síntomas que podría usted no advertir por sí mismo, tales como cambios de humor o de comportamiento, pérdidas de memoria, dificultades del habla y de la comunicación, que su médico podría tener que investigar con más detenimiento para descartar una LMP. Debe mantener una actitud vigilante de los síntomas que pudieran presentarse hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento con TYSABRI.
- Encontrará también esta información en la tarjeta de alerta al paciente que su médico le ha entregado. Es importante que conserve esta tarjeta de alerta y la muestre a su pareja y/o a las personas que lo cuidan.

La LMP se asocia a un aumento no controlado del virus JC en el cerebro, si bien se desconoce el motivo de este aumento en algunos pacientes tratados con TYSABRI. El virus JC causa también una afección denominada NCG por VJC (neuronopatía de células granulares por virus JC) que se ha producido en algunos pacientes tratados con TYSABRI. Los síntomas de la NCG por VJC son similares a los síntomas de la LMP. El virus JC es un virus frecuente que infecta a muchas personas, pero que normalmente no provoca una enfermedad perceptible.

Su médico podrá hacerle un análisis de sangre para comprobar si tiene anticuerpos contra el virus JC antes de comenzar el tratamiento con TYSABRI. Estos anticuerpos son un indicio de que ha sido infectado por el virus JC. Su médico podrá repetir este análisis de sangre mientras se encuentre en tratamiento con TYSABRI para comprobar si ha habido algún cambio.

El riesgo de LMP durante el tratamiento con TYSABRI es mayor:

- Si presenta anticuerpos contra el virus JC en la sangre.
- Con la duración del tratamiento, especialmente si ha estado en tratamiento más de dos años.
- Si ha tomado con anterioridad algún medicamento conocido como inmunosupresor. Estos medicamentos reducen la actividad del sistema inmunitario de su organismo.

Si presenta los tres factores de riesgo que se han descrito anteriormente, tendrá más posibilidades de desarrollar LMP.

Si no ha recibido tratamiento previo con inmunosupresores y ha recibido TYSABRI durante 2 años o más, el nivel de su respuesta de anticuerpos anti-VJC podría estar asociado al riesgo de sufrir LMP.

En el caso de pacientes con menor riesgo de LMP, es posible que su médico repita los análisis periódicamente para comprobar si ha habido algún cambio:

Handwritten signature

**BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA**

3395



- si no tiene anticuerpos contra el virus JC en la sangre
o
- si ha recibido tratamiento durante más de 2 años y tiene un nivel más bajo de anticuerpos anti-VJC en la sangre.

En ese caso, deberá decidir con su médico si TYSABRI es el tratamiento más conveniente para usted antes de empezar a recibir TYSABRI y cuando lleve más de dos años de tratamiento con TYSABRI.

Los pacientes con LMP tienen probabilidades de sufrir una reacción llamada SIRI (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica) después de recibir tratamiento para la LMP, cuando se elimina TYSABRI de su organismo. El SIRI puede hacer que su estado empeore, incluido un deterioro de la función cerebral.

Pueden producirse infecciones graves con TYSABRI. Si contrae alguna infección, o si presenta síntomas como una fiebre inexplicable, diarrea grave, mareo prolongado / dolor de cabeza / rigidez del cuello, pérdida de peso o apatía, u otros síntomas potencialmente asociados con una infección mientras recibe TYSABRI, informe a su médico lo antes posible y muéstrele la tarjeta de alerta al paciente y este prospecto.

Encontrará también esta información en la tarjeta de alerta al paciente que su médico le ha entregado. Es importante que conserve esta tarjeta de alerta.

Reacciones alérgicas

Un reducido número de pacientes han sufrido reacciones alérgicas a TYSABRI. Su médico vigilará la aparición de posibles reacciones alérgicas durante la infusión y hasta 1 hora después de ésta.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Es posible que no pueda utilizar TYSABRI al mismo tiempo que otros medicamentos que afectan al sistema inmunitario. No utilice TYSABRI si ha tomado con anterioridad algún medicamento para la esclerosis múltiple, como interferón beta o acetato de glatirámico.

Embarazo y lactancia

No debe utilizar TYSABRI si está embarazada a menos que lo haya comentado con su médico. Si está embarazada, cree que puede estarlo o tiene previsto quedar embarazada, debe informar inmediatamente a su médico.

No dé el pecho mientras esté usando TYSABRI. Debe discutir con su médico si elige dar el pecho o usar TYSABRI.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento con TYSABRI

Conducción y uso de máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de ~~No es de esperar que TYSABRI influya en la~~ sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si está preocupado, hable con su médico.

Tysabri contiene sodio

Cada vial de TYSABRI contiene 2,3 mmol (o 52 mg) de sodio. Tras la dilución antes del uso, el medicamento contiene 17,7 mmol (o 406 mg) de sodio por dosis. Si sigue una dieta con sodio controlado deberá tener esto en cuenta.

3. CÓMO USAR TYSABRI

TYSABRI le será preparado y administrado por un médico

- La dosis recomendada para adultos es de 300 mg una vez cada 4 semanas.
- TYSABRI debe diluirse antes de que se le administre. Se administra mediante un gotero en el interior de una vena (por infusión intravenosa), normalmente en el brazo. La administración requiere aproximadamente 1 hora.
- Un reducido número de pacientes han sufrido reacciones alérgicas a TYSABRI. Su médico vigilará la aparición de posibles reacciones alérgicas durante la infusión y hasta 1 hora después de ésta.

dsj

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



- Es importante que continúe el tratamiento mientras usted y su médico decidan que le está ayudando. Es importante la administración continua de TYSABRI, especialmente durante los primeros meses de tratamiento. Esto se debe a que los pacientes que recibieron una o dos dosis de TYSABRI y luego hicieron una pausa en el tratamiento de tres meses o más tuvieron una mayor probabilidad de sufrir una reacción alérgica al reanudar el tratamiento.

Si olvidó su dosis de TYSABRI

Si no recibió su dosis habitual de TYSABRI, hable con su médico para que se la administre lo antes posible. Después, puede seguir recibiendo TYSABRI cada 4 semanas.
Si tiene cualquier otra duda sobre TYSABRI, pregunte a su médico.

4. CONSERVACION DE TYSABRI

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Vial no abierto:

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No utilice TYSABRI después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el estuche.

Solución diluida:

Se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de la dilución. De no ser así, la solución diluida debe conservarse a 2°C – 8°C y ser perfundida en un plazo máximo de 8 horas tras la dilución.

No utilice TYSABRI si observa partículas o cambios de color en el líquido

5. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, TYSABRI puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si sufre efectos adversos que le preocupan, incluidos los no mencionados en este prospecto, informe a su médico, enfermera o farmacéutico lo antes posible.

Hable con su médico o enfermera inmediatamente si nota alguno de los siguientes signos:

Signos de alergia al TYSABRI, durante o poco después de la infusión:

- Urticaria (erupción con picazón)
- Hinchazón de cara, labios o lengua
- Dificultad para respirar
- Dolor o molestia en el pecho
- Aumento o disminución de la tensión arterial (su médico o enfermera lo advertirán si están controlando su tensión arterial)

Signos de posibles problemas hepáticos:

- Color amarillo de la piel o del blanco de los ojos
- Oscurecimiento inusual de la orina

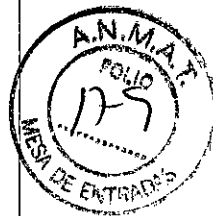
TYSABRI puede presentar otros efectos secundarios.

Los efectos adversos se listan a continuación siguiendo el orden de frecuencia con que se han documentado en los ensayos clínicos

Reacciones adversas frecuentes que pueden ocurrir en 1 de cada 10 pacientes:

- Infección del tracto urinario
- Dolor de garganta o rinitis o congestión nasal
- Escalofríos
- Urticaria (picazón)
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Malestar (náuseas)
- Descompostura (vómitos)
- Dolor de las coyunturas
- Fiebre

ON



3395

- Cansancio

Reacciones adversas poco frecuente que pueden ocurrir en 1 de cada 100 pacientes

- Alergia severa (hipersensibilidad)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Reacciones adversas raras que pueden ocurrir en 1 de cada 1000 pacientes

- Infecciones poco comunes (las denominadas "infecciones oportunistas")
- Anemia grave (disminución del número de glóbulos rojos que puede hacer que su piel esté pálida y que se sienta sin aliento o falta de energía)

Informe a su médico o enfermera inmediatamente si observa alguno de los siguientes síntomas.

Síntomas de infecciones graves, entre ellos:

- fiebre inexplicable
- diarrea grave
- falta de aire
- mareo prolongado
- dolor de cabeza
- pérdida de peso
- falta de energía

Un grupo de síntomas causados por una infección grave del cerebro, entre ellos:

- Cambios en la personalidad y en la conducta tales como confusión, delirio o pérdida de conocimiento, convulsiones (ataques epilépticos), dolor de cabeza, náuseas/vómitos, rigidez de cuello, sensibilidad extrema a la luz intensa, fiebre, erupción cutánea (en cualquier parte del cuerpo).

Estos síntomas pueden deberse a una infección del cerebro (*encefalitis*) o de la estructura que lo recubre (*meningitis*).

- Informe a su médico lo antes posible si cree que padece una infección

Muestre la tarjeta de alerta y este prospecto a todos los médicos que participen en su tratamiento, no sólo a su neurólogo

También encontrará esta información en la tarjeta de alerta al paciente que le ha entregado su médico.

TYSABRI, será siempre efectivo?

En un reducido número de pacientes que usan TYSABRI, las defensas naturales del cuerpo pueden, con el tiempo, impedir que TYSABRI funcione adecuadamente (el cuerpo desarrolla anticuerpos contra TYSABRI). Su médico puede determinar si TYSABRI no está funcionando adecuadamente mediante análisis de sangre y, si es necesario, suspenderá el tratamiento.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de TYSABRI

Cada vial de 15 ml de concentrado contiene 300 mg de natalizumab (20 mg/ml). Cuando se diluye, la solución para perfusión contiene aproximadamente 2,6 mg/ml de natalizumab.

Los otros ingredientes son:

Fosfato monobásico de sodio monohidrato

Fosfato dibásico de sodio heptahidrato

Cloruro sódico (ver sección "TYSABRI contiene sodio").

Polisorbato 80 (E433)

Agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

TYSABRI es un líquido límpido, incoloro o ligeramente turbio. Cada envase de cartón contiene un vial de vidrio.

TYSABRI debe diluirse antes de que le sea administrado.

PRESENTACION

TYSABRI, 15 ml en un vial (vidrio de tipo I) con tapón (caucho bromobutilo) y un sello (aluminio) con tapa *flip-off*. Un vial por caja.

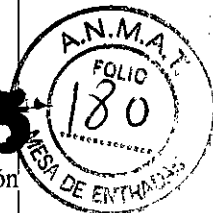
CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

CV

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESGO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

3395



Solución diluida

Se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de la dilución. De no ser así, la solución diluida debe conservarse a 2 °C – 8 °C y ser perfundida en un plazo máximo de 8 horas tras la dilución.

Precauciones Especiales de Conservación

Concentrado

Conservar en heladera (2°C – 8°C)

No congelar

Conservar el vial dentro de su estuche a fin de protegerlo de la luz

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°: 55.340**

Nombre del Director Técnico: María Natalia Riesco, Farmacéutica

Elaborado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co, Moonswiesen 2, 88214-ravensburg, Alemania

Importado y Distribuido por:

BIOGEN ARGENTINA S.R.L. – Av Libertador 352 – Piso 7

(B1638BHF) Vicente López – Buenos Aires

Laboratorio: Avenida Castañares 3222 – (C1407IHS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fecha última revisión:/..... /

Consultas: Centro de Atención a Pacientes con Esclerosis Múltiple (Programa ACOMPAÑAR) Línea de
Contacto: 0800 122 0304

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

3395



PROYECTO DE PROSPECTO
TYSABRI
NATALIZUMAB 300 MG
Solución Inyectable para Infusión Intravenosa

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICION

Cada vial de concentrado de 15 ml contiene 300 mg de Natalizumab (20 mg/ml)
Cuando se diluye (ver Instrucciones de Uso), la solución para perfusión contiene aproximadamente 2,6 mg/ml de natalizumab.

Principio Activo	
Natalizumab	20 mg/ml
Excipientes	
Fosfato monobásico de sodio monohidratado	1,13 mg/ml
Fosfato dibásico de sodio heptahidratado	0,48 mg/ml
Cloruro sódico	8,2 mg/ml
Polisorbato 80 (E433)	0,2 mg/ml
Agua para inyectables	983 mg/ml

ACCION TERAPEUTICA

Agente inmunosupresor selectivo

INDICACIONES TERAPEUTICAS

TYSABRI está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en adultos con esclerosis múltiple remitente recidivante muy activa para los siguientes grupos de pacientes:

Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido un tratamiento completo y adecuado con al menos un tratamiento modificador de la enfermedad (para excepciones e información sobre los periodos de reposo farmacológico (lavado), ver secciones Advertencias y precauciones y propiedades farmacodinámicas)

Pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante grave de evolución rápida definidas por 2 o más brotes discapacitantes en un 1 año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio por resonancia magnética del cerebro o un incremento significativo en las lesiones T2 comparadas con resonancias magnéticas realizadas recientemente.

CARACTERISTICAS-PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Agente inmunosupresor selectivo, código ATC: L04AA23.

Propiedades Farmacodinámicas

El natalizumab es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión y se une a la sub-unidad alfa-4 de las integrinas humanas, profusamente expresada en la superficie de todos los leucocitos a excepción de los neutrófilos. En particular, el natalizumab se une a la integrina alfa-4-beta-1, bloqueando la interacción con su receptor análogo, la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1), y a los ligandos osteopontina y segmento de conexión 1 (CS-1), un dominio alternativamente dividido de la fibronectina. El natalizumab bloquea la interacción de la integrina alfa-4-beta-7 con la molécula de adhesión celular de adreína mucosal 1 (MadCAM-1). La alteración de estas interacciones moleculares evita la migración de los leucocitos mononucleares a través del endotelio hacia el tejido parenquimatoso inflamado. Un mecanismo de acción complementario del natalizumab puede consistir en suprimir las reacciones inflamatorias en curso en los tejidos afectados mediante una inhibición de la interacción de los leucocitos con expresión alfa-4 con sus ligandos en la matriz extracelular y en las células parenquimatosas. De este

CV

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



modo, el natalizumab puede actuar para suprimir la actividad inflamatoria presente en el área enferma e inhibir aún más el reclutamiento y la migración de células inmunes hacia los tejidos inflamados.

En la EM, se cree que las lesiones ocurren cuando linfocitos T activados atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE). La migración de leucocitos a través de la BHE supone una interacción entre moléculas de adhesión de las células inflamatorias y de las células endoteliales de la pared vascular. La interacción entre alfa-4-beta-1 y sus dianas representa un componente importante de la inflamación patológica del encéfalo y la alteración de dicha interacción conduce a una disminución de la inflamación. En condiciones normales, la VCAM-1 no se expresa en el parénquima del encéfalo. Sin embargo, en presencia de citoquinas pro-inflamatorias, se sobre activa la VCAM-1 de las células endoteliales, y posiblemente de las células gliales, cerca de los focos de inflamación. En la aparición de la inflamación del sistema nervioso central (SNC) en la EM, la interacción de alfa-4-beta-1 con la VCAM-1, el CS-1 y la osteopontina constituyen el mecanismo de mediación de la migración y la firme adhesión de los leucocitos al parénquima encefálico y puede perpetuar la cascada inflamatoria en el tejido del SNC. El bloqueo de las interacciones moleculares de alfa-4-beta-1 con sus dianas reduce la actividad inflamatoria presente en el encéfalo en la EM e inhibe el reclutamiento de nuevas células inmunes y su migración al tejido inflamado, reduciendo así la formación o la extensión de lesiones de EM.

Eficacia Clínica

La eficacia como monoterapia ha sido evaluada en un ensayo aleatorio, doble ciego controlado con placebo de 2 años de duración (ensayo AFFIRM) en pacientes con EM remitente recidivante que habían experimentado al menos 1 recidiva clínica durante el año anterior a su inclusión y tenían una puntuación entre 0 y 5 en la escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke (EDSS). La mediana de la edad de los pacientes fue de 37 años, y la de la duración de la enfermedad, de 5 años. Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria para recibir una relación de 2 a 1, de TYSABRI 300 mg (n = 627) o placebo (n = 315) cada 4 semanas, hasta un total de 30 infusiones. Se realizaron evaluaciones neurológicas cada 12 semanas y en los momentos de sospecha de recidivas. Se realizaron anualmente evaluaciones mediante resonancia magnética, utilizando imágenes T1 de lesiones realzadas con gadolinio (Gd) e imágenes T2 de lesiones hiperintensas.

Las características y resultados del ensayo se presentan en la tabla siguiente.

Ensayo AFFIRM: principales características y resultados		
Diseño	Monoterapia; ensayo aleatorio a doble ciego controlado con placebo de grupos paralelos durante 120 semanas	
Sujetos	EMRR (criterios de McDonald)	
Tratamiento	Placebo /Natalizumab 300 mg i.v. cada 4 semanas	
Criterios de valoración a un año	Taza de recidiva	
Criterio de valoración a dos años	Evolución de la EDSS	
Criterios de valoración secundarios	Variables derivadas de las tasas de recidiva / variables derivadas de la RM	
Sujetos	Placebo	Natalizumab
Aleatorios	315	627
Completaron 1 año	296	609
Completaron 2 años	285	589
Edad años, mediana (intervalo)	37 (19-50)	36 (18-50)
Historial de EM, años, mediana (intervalo)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Tiempo desde el diagnóstico, años, mediana (intervalo)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Recidivas en los últimos 12 meses, mediana (intervalo)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS basal, mediana (intervalo)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
RESULTADOS		
Tasa anual de recidiva		
Al cabo de un año (criterio	0,805	0,261

Cor

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



principal)		
Después de dos años	0,733	0,235
Un años	Cociente de tasas 0,33 IC95% 0,26 ; 0,41	
Dos años	Cociente de tasas 0,32 IC95% 0,26 ; 0,40	
Libres de recidivas		
Después de un años	53%	76%
Después de dos años	41%	67%
Discapacidad		
Proporción que progresaron ¹ (confirmación de 12 semanas; resultado principal)	29%	17%
	Cociente de riesgo 0,58, IC95% 0,43; 0,73, p< 0,001	

Proporción que progresaron ¹ (confirmación de 24 semanas)	23%	11%
	Cociente de riesgo 0,46, IC95% 0,33; 0,64, p< 0,001	
RM (0-2 años)		
Mediana del % de cambio del volumen de las lesiones hiperintensas en T2	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Número medio de lesiones nuevas o nuevamente crecientes hiperintensas en T2	11,0	1,9 (p<0,001)
Número medio de lesiones hipointensas en T1	4,6	1,1 (p<0,001)
Número medio de lesiones realizadas con Gd	1,2	0,1 (p<0,001)
La progresión de la discapacidad se definió como un aumento de al menos 1,0 punto de la EDSS desde una EDSS basal $\geq 1,0$ sostenido durante 12 ó 24 semanas o un aumento de al menos 1,5 punto de la EDSS desde una EDSS basal = 0 sostenido durante 12 ó 24 semanas.		

En el subgrupo de pacientes que cumplen criterios para el tratamiento de la EM remitente recidivante de evolución rápida (pacientes con 2 o más recidivas y 1 o más lesiones Gd+), la tasa anualizada de recidiva fue de 0,282 en el grupo tratado con TYSABRI (n = 148) y de 1,455 en el grupo del placebo (n = 61) (p < 0,001). El cociente de riesgo para la progresión de la discapacidad fue de 0,36 (IC 95%: 0,17- 0,76) p = 0,008. Estos resultados se obtuvieron en un análisis *post hoc* y deben interpretarse con cautela. No se dispone de información acerca de la gravedad de las recidivas antes de la inclusión de los pacientes en el ensayo.

Propiedades Farmacocinéticas

Tras la administración repetida por vía intravenosa de una dosis de 300 mg de natalizumab a pacientes con EM, la concentración sérica máxima media observada fue $110 \pm 52 \mu\text{g/ml}$. La media de las concentraciones promedio de natalizumab en el estado de equilibrio durante el periodo de administración osciló entre $23 \mu\text{g/ml}$ y $29 \mu\text{g/ml}$. El tiempo previsto hasta alcanzar el estado de equilibrio fue de aproximadamente 36 semanas.

Se realizó un análisis de farmacocinética poblacional con muestras de más de 1.100 pacientes con EM que recibieron dosis de entre 3 y 6 mg/kg de natalizumab. De éstos, 581 pacientes recibieron una dosis fija de 300 mg como monoterapia. El clearance (media \pm desvío standard) en el estado de equilibrio fue de $13,1 \pm 5,0 \text{ ml/h}$, con una vida media (media \pm desvío standard) de 16 ± 4 días. El análisis investigó los efectos sobre la farmacocinética de las covariantes seleccionadas peso corporal, edad, sexo, función hepática y renal y presencia de anticuerpos anti-natalizumab. Sólo el peso corporal y la presencia de anticuerpos anti-natalizumab influyeron sobre la eliminación de natalizumab. Se observó que el peso corporal influyó sobre el clearance de un modo menos que proporcional, de forma que un cambio del 43% en el peso corporal dio lugar a un cambio del 31% al 34% del clearance. El cambio del clearance no fue clínicamente significativo. La presencia de anticuerpos anti-natalizumab persistentes produjo un

02

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



aumento de 3 veces el clearance, coherente con las concentraciones séricas reducidas de natalizumab que se observan en los pacientes con resultados de anticuerpos positivos persistentes.

No se ha estudiado la farmacocinética del natalizumab en pacientes pediátricos con EM ni en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

El efecto de la plasmaféresis sobre el clearance y la farmacodinámica del natalizumab fueron evaluados en un estudio de 12 pacientes con EM. Las estimaciones de la eliminación total del fármaco tras 3 plasmaféresis (a lo largo de un intervalo de 5-8 días) fueron de aproximadamente el 70-80%. Esto puede compararse con la tasa de aproximadamente el 40% observada en estudios anteriores en los que se realizaron mediciones tras la interrupción de la administración del fármaco a lo largo de un período similar de observación. x. El impacto del intercambio de plasma en la reconstitución de la migración de linfocitos y su utilidad clínica es desconocido.

POSOLOGIA- FORMA DE ADMINISTRACION

El tratamiento con TYSABRI debe iniciarse y continuarse bajo la supervisión de médicos especializados y experimentados en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas, en centros con acceso permanente a IRM.

Los pacientes tratados con TYSABRI deben recibir la tarjeta de alerta para el paciente y ser informados sobre los riesgos del medicamento. Después de 2 años de tratamiento, los pacientes deben ser informados de nuevo sobre los riesgos de Tysabri, especialmente el mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), y recibir instrucciones junto con sus cuidadores sobre los signos y síntomas precoces de LMP.

Deben disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad y de accesos a una IRM

Los pacientes pueden cambiar directamente el tratamiento con beta interferón beta o acetato de glatirámico a natalizumab siempre que no haya signos de anomalías relevantes relacionadas al tratamiento como neutropenia. Si existen signos de anomalías relacionadas al tratamiento, éstas deberán normalizarse antes de iniciar un tratamiento con natalizumab.

Es posible que algunos pacientes hayan estado expuestos a medicamentos inmunosupresores (tales como mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina). Estos medicamentos pueden ocasionar una inmunosupresión prolongada, incluso después de suspender la administración. Por consiguiente el médico debe confirmar que estos pacientes no presentan inmunosupresión antes de iniciar el tratamiento con TYSABRI. (ver sección Advertencias y Precauciones)

TYSABRI 300 mg administrado por infusión intravenosa cada 4 semanas.

Debe considerarse cuidadosamente la continuidad del tratamiento en pacientes que no muestren signos de beneficio terapéutico después de 6 meses.

Los datos sobre la seguridad y eficacia de natalizumab a los 2 años se generaron a partir de estudios controlados, doble ciego,. Después de 2 años de terapia continua debe considerarse la continuidad después de una nueva evaluación del potencial de beneficio y riesgo. Los pacientes deben ser re - informados acerca de los factores de riesgo de LMP, como la duración del tratamiento, el uso inmunosupresor antes de recibir natalizumab y la presencia de anticuerpos anti - virus John Cunningham (JCVac)

Readministración:

No se ha establecido la eficacia de su readministración (ver sección Advertencias y Precauciones)

Poblaciones Especiales

Ancianos:

No se aconseja el uso de TYSABRI en pacientes mayores de 65 años de edad debido a la falta de información sobre esta población.

Insuficiencia renal y hepática:

No se han llevado a cabo estudios para examinar los efectos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Los mecanismos de eliminación y los resultados farmacocinéticos sobre la población sugieren que no son necesarios ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia hepática o renal

Población Pediátrica:

TYSABRI está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. (ver sección Contraindicaciones)

Forma de administración

TYSABRI es para uso intravenoso.

TYSABRI no debe administrarse mediante inyección en bolo.

No agitar. Diluir antes de la infusión

Una vez efectuada la dilución, la solución para infusión se administrará durante un periodo aproximado de 1 hora y los pacientes deberán estar bajo observación durante la infusión y durante 1 hora después de finalizada esta, para detectar posibles signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad.

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario

Instrucciones de uso:

Inspeccione el vial de TYSABRI para comprobar la ausencia de partículas antes de la dilución y la administración. Si se observan partículas o si el líquido no es incoloro y transparente o ligeramente opalescente, no debe usarse el vial.

Use una técnica aséptica para preparar TYSABRI solución para infusión intravenosa (IV). Retire la tapa *flip-off* del vial. Inserte la aguja de la jeringa en el vial, a través del centro del tapón, y succione 15 ml de la solución para infusión.

Añada los 15 ml de la solución para infusión, a 100 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Invierta suavemente la solución de TYSABRI para que se mezcle completamente. No agite. TYSABRI no se debe mezclar con otros fármacos ni diluyentes.

Inspeccione visualmente el producto diluido para comprobar la ausencia de partículas o cambios de color antes de la administración. El producto diluido no debe usarse si se observa decoloración o partículas extrañas.

El producto diluido debe usarse lo antes posible y en un plazo máximo de 8 horas tras la dilución. Si el producto diluido se conserva a 2°C - 8°C (no congelar), debe dejarse que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la infusión.

La solución diluida está lista para ser administrada por vía intravenosa durante 1 hora, a una velocidad aproximada de 2 ml/minuto.

- Una vez finalizada la infusión, los tubos de infusión intravenosa se lavan con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).

- Los viales son para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con este, se realizará de acuerdo con la legislación local.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al natalizumab o a alguno de los excipientes.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunosuprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunosupresores o los que presentan inmunosupresión por tratamientos previos, como mitoxantrona o ciclofosfamida, ver secciones Advertencias y Precauciones y Reacciones adversas)

Combinación con interferones beta o con acetato de glatirámico.

Neoplasias malignas activas conocidas, excepto en pacientes con carcinoma basocelular de la piel.

Niños y adolescentes menores de 18 años.

BIOGEN ARGENTINA SRL
 M. NATALIA RIESCO
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

El uso de TYSABRI se ha asociado a un incremento del riesgo de LMP, una infección oportunista causada por un virus JC que puede ser mortal o producir discapacidad grave. Debido al aumento del riesgo de LMP, los beneficios y riesgos del tratamiento con TYSABRI deben ser reconsiderados en cada caso por el médico especialista y el paciente; se debe monitorizar a los pacientes a intervalos regulares durante todo el tratamiento y los pacientes deben recibir instrucciones junto con sus cuidadores sobre los signos y síntomas tempranos de la LMP. El virus JC causa también neuronopatía de células granulares (NCG) por JCV que se ha notificado en pacientes tratados con TYSABRI. Los síntomas de la NCG por JCV son similares a los síntomas de la LMP (por ej: síndrome cerebeloso).

Cada uno de los siguientes factores de riesgo s se asocia a un mayor riesgo de LMP.

- La presencia de anticuerpos contra el virus JC en el suero del paciente
- Duración del tratamiento, especialmente de más de 2 años. Después de dos años de tratamiento, todos los pacientes deben ser informados nuevamente sobre el riesgo de LMP con TYSABRI.
- Tratamiento con inmunosupresor antes de la administración de TYSABRI.

Los pacientes con anticuerpos anti-JCV positivos tienen mayor riesgo de padecer LMP comparado a los pacientes con anticuerpos anti-JCV negativos. Los pacientes con los tres factores de riesgo de LMP (es decir, los que tienen anticuerpos anti-JCV positivos, han recibido más de 2 años de tratamiento con TYSABRI y han recibido tratamiento inmunosupresor previo,) tienen el riesgo más alto de padecer LMP.

En los pacientes tratados con TYSABRI con anticuerpos anti-JCV positivos y que no han recibido tratamiento inmunosupresor previo, el nivel de respuesta de los anticuerpos anti-VJC (index,) está asociado al nivel de riesgo de LMP.

Determinación de anticuerpos anti-JCV

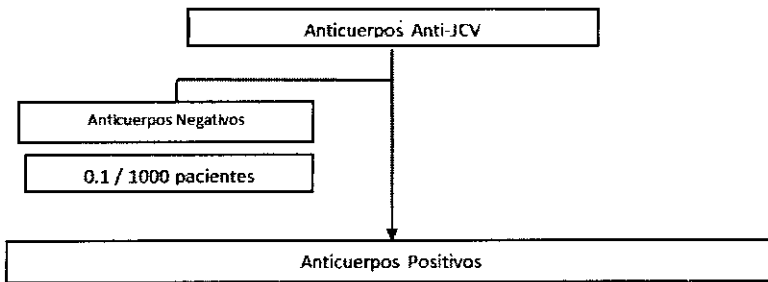
La determinación de anticuerpos anti-JCV proporciona información de apoyo para la estratificación del riesgo en tratamiento con TYSABRI. Se recomienda realizar pruebas para detectar anticuerpos anti-JCV en suero antes de iniciar el tratamiento con TYSABRI o en pacientes que recibieron el medicamento con un estado de los anticuerpos desconocido. Se recomienda volver a analizar a los pacientes con anticuerpos anti-JCV negativos cada 6 meses. En los pacientes con index bajo y que no han recibido tratamiento inmunosupresor previo, se recomienda repetir la determinación cada 6 meses una vez que hayan alcanzado los 2 años de tratamiento.

El análisis de anticuerpos anti-JCV (ELISA) no debe utilizarse para diagnosticar la LMP. No deben realizarse análisis de anticuerpos anti-JCV durante una plasmaféresis, como mínimo en las dos semanas siguientes, debido a la eliminación de anticuerpos del suero.

Figura 1: Algoritmo de estimación riesgo de LMP.

CH

BIOMEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



Riesgo estimado de LMP por 1,000 pacientes con anticuerpos anti-JCV positivos*

Exposición a Natalizumab	Sin Inmunosupresión Previa				Con Inmunosupresión Previa
	Sin valor de Index	Index ≤ 0.9	Index > 0.9 ≤ 1.5	Index > 1.5	
1-12 meses	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3
13-24 meses	0.6	0.1	0.3	0.9	0.4
25-36 meses	2	0.2	0.8	3	4
37-48 meses	4	0.4	2	7	8
49-60 meses	5	0.5	2	8	8
61-72 meses	6	0.6	3	10	6

La estimación del riesgo de LMP en pacientes con anticuerpos anti-JCV positivos deriva del uso de un método de tabla de vida en una cohorte de 21.696 pacientes que participaron en los estudios clínicos STRATIFY-2, TOP, TYGRIS, STRATA. Una estratificación adicional del riesgo de LMP de acuerdo al index de anticuerpos anti-JCV para pacientes sin uso previo de inmunosupresores, fue obtenida a partir de la combinación de un riesgo global anual con la distribución del index. El riesgo de LMP en pacientes con anticuerpos anti-JCV fueron estimados en base a datos post comercialización de aprox. 125.000 pacientes expuestos a Tysabri.

Detección de la LMP mediante RM

Antes de iniciar el tratamiento con TYSABRI se debe disponer de una imagen reciente de resonancia magnética como referencia (normalmente de menos de 3 meses) y repetir la resonancia al menos una vez al año. En los pacientes que presentan un mayor riesgo de LMP se debe considerar la realización de RM más frecuentes (p. ej., cada 3-6 meses) utilizando un protocolo abreviado. Se incluye:

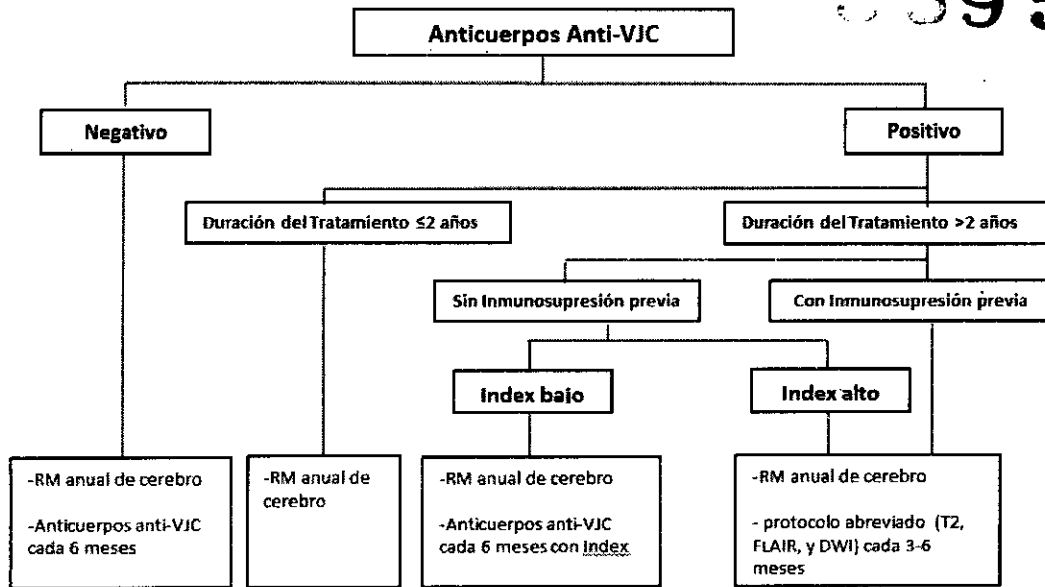
- Pacientes que presentan los tres factores de riesgo de LMP (es decir, anticuerpos anti-JCV positivos y que han sido tratados con TYSABRI durante más de 2 años y han recibido tratamiento inmunosupresor previo),
- Pacientes con un índice alto de anticuerpos anti-JCV que han recibido tratamiento con TYSABRI durante más de 2 años y no han recibido tratamiento inmunosupresor previo.

La evidencia actual sugiere que el riesgo de LMP es bajo si el índice es menor o igual a 0,9 y aumenta sustancialmente cuando el índice alcanza valores superiores a 1,5 en pacientes que han estado en tratamiento con TYSABRI, durante más de 2 años.

Se debe considerar la LMP como diagnóstico diferencial en cualquier paciente con EM que reciba TYSABRI y que presente nuevos síntomas neurológicos y/o lesiones cerebrales nuevas en la RM. Se han notificado casos de LMP asintomática en base a la RM y los resultados positivos para ADN del JCV en el líquido cefalorraquídeo.

Figura 2: Recomendaciones de monitoreo de pacientes

CR



Si se sospecha de la existencia de LMP o de NCG por JCV, las dosis siguientes deberán suspenderse hasta que se haya descartado la existencia de LMP.

El médico deberá evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica y, si es así, si estos síntomas son típicos de la EM o posibles indicativos de LMP o de NCG por JCV. Si existen dudas, deberá considerarse la posibilidad de realizar nuevas pruebas, tales como un estudio de resonancia magnética, preferiblemente con contraste (en comparación con el estudio basal realizado antes del tratamiento), un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y nuevas evaluaciones neurológicas. Una vez que el médico haya descartado una LMP y/o NCG por JCV (si es necesario, repitiendo el examen clínico, las imágenes y/o los análisis, si persisten las sospechas clínicas) podrá reanudarse la administración de TYSABRI.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP o de NCG por JCV que el paciente puede no advertir (p.ej. síntomas cognitivos, psiquiátricos o síndrome cerebeloso). Hay que recomendar también a los pacientes que informen a su pareja o a las personas que los cuidan acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden observar síntomas que el paciente no advierte.

La LMP ha sido reportada después de la interrupción del tratamiento con TYSABRI en pacientes que no presentaban hallazgos sugerentes de LMP en el momento de la interrupción. Los pacientes y los médicos deben continuar el mismo protocolo de monitorización y estar alerta ante cualquier signo o síntoma nuevo que pudiera ser indicativos de LMP durante aproximadamente 6 meses después de la interrupción del tratamiento con TYSABRI.

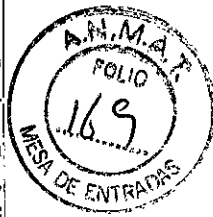
Si un paciente presenta LMP, deberá suspenderse permanentemente la administración de TYSABRI.

Después de la reconstitución del sistema inmunitario en pacientes inmunodeprimidos con LMP, se ha observado una mejoría.

LMP y SRI (Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica)

El SRI ocurre en casi todos los pacientes con LMP que reciben TYSABRI luego de la plasmaféresis realizada para eliminar el fármaco de la circulación. El SRI parece deberse a la reconstitución de la respuesta inmunitaria en pacientes con LMP, que puede originar complicaciones neurológicas graves y puede ser mortal. Los pacientes deben mantenerse bajo observación para detectar la aparición del SRI, cosa que puede ocurrir desde unos días hasta varias semanas después de la plasmaféresis en pacientes con LMP tratados con el medicamento, y recibir el tratamiento adecuado de la inflamación asociada, durante la recuperación de la LMP.

ay



Infecciones, incluidas otras infecciones oportunistas:

Aunque se han comunicado otras infecciones oportunistas con el uso de TYSABRI, principalmente en pacientes con enfermedad de Crohn inmunodeprimidos o con enfermedades concomitantes importantes, actualmente no puede descartarse un aumento del riesgo de otras infecciones oportunistas con el uso del medicamento en pacientes que no sufran estas enfermedades concomitantes. Se han detectado también infecciones oportunistas en pacientes con EM tratados con TYSABRI en monoterapia.

TYSABRI aumenta el riesgo de desarrollar encefalitis y meningitis causadas por los virus herpes simple y varicela zóster. Se han notificado casos graves, potencialmente mortales y, algunas veces, mortales, en el ámbito poscomercialización en pacientes con esclerosis múltiple tratados con TYSABRI (ver sección Reacciones Adversas). Si se desarrolla encefalitis o meningitis herpética, se debe suspender el tratamiento y se debe administrar el tratamiento adecuado para tratar la encefalitis o la meningitis herpética.

Los médicos responsables de la prescripción deben tener en cuenta la posibilidad de aparición de otras infecciones oportunistas durante el tratamiento con TYSABRI, y deberán incluirlas en el diagnóstico diferencial de las infecciones que se desarrollen en pacientes tratados con TYSABRI. Si se sospecha de una infección oportunista, la administración de TYSABRI debe interrumpirse hasta que puedan descartarse dichas infecciones por medio de nuevas evaluaciones.

Si un paciente tratado con TYSABRI presenta una infección oportunista, deberá suspenderse permanentemente la administración del medicamento.

Guía Educativa

Los médicos deben informar al paciente de los efectos beneficiosos y los riesgos del tratamiento con TYSABRI y proporcionarle una tarjeta de alerta. Hay que indicar a los pacientes que si contraen alguna infección deben informar a su médico que están tratándose con TYSABRI.

Los médicos deben aconsejar a los pacientes sobre la importancia de no interrumpir el tratamiento, sobre todo en los primeros meses.

Hipersensibilidad

Se han asociado reacciones de hipersensibilidad a TYSABRI, incluidas reacciones sistémicas graves. (ver sección Reacciones Adversas) Generalmente, estas reacciones se produjeron durante la infusión o en el curso de la hora siguiente. El riesgo de hipersensibilidad fue mayor con las primeras infusiones y en los pacientes expuestos nuevamente a TYSABRI después de una breve exposición inicial (una o dos infusiones) y un periodo prolongado (tres meses o más) sin tratamiento. Sin embargo, debe considerarse el riesgo de reacciones de hipersensibilidad en cada infusión administrada.

Los pacientes deben mantenerse en observación durante la infusión y durante la hora siguiente. Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad.

Ante los primeros signos o síntomas de hipersensibilidad, debe interrumpirse la administración de TYSABRI e iniciarse un tratamiento adecuado.

Deberá suspenderse permanentemente el tratamiento con TYSABRI a los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad.

Tratamiento concomitante o previo con inmunosupresores

No se han establecido plenamente la seguridad y la eficacia de TYSABRI en combinación con otros tratamientos inmunosupresores o antineoplásicos. El uso concomitante de TYSABRI con estos fármacos puede incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, por lo que está contraindicado. (ver sección Contraindicaciones)

Los pacientes con antecedentes de tratamiento con fármacos inmunosupresores, pueden experimentar una inmunosupresión prolongada y tienen un riesgo mayor de LMP. Debe tenerse precaución en los pacientes que hayan recibido previamente inmunosupresores a fin de dejar transcurrir el tiempo suficiente para que se recupere la función inmunitaria. Los médicos deben evaluar cada caso en forma individual para determinar si existen signos de inmunosupresión antes de comenzar el tratamiento con TYSABRI.

En ensayos clínicos de Fase 3 de la EM, el tratamiento concomitante de las recidivas con corticoides durante ciclos cortos no se asoció a un incremento de la frecuencia de infecciones. Pueden utilizarse ciclos cortos de corticosteroides en combinación con TYSABRI.

Inmunogenicidad

El empeoramiento de la enfermedad o los acontecimientos relacionados con la infusión pueden indicar la formación de anticuerpos contra el natalizumab. En estos casos, hay que evaluar la presencia de anticuerpos y, si éstos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de al menos 6 semanas, debe interrumpirse el tratamiento, ya que los anticuerpos persistentes se asocian con una

az

reducción importante de la eficacia de TYSABRI y un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad. (ver sección Reacciones Adversas).

Puesto que los pacientes que han recibido una breve exposición inicial a TYSABRI y que después han permanecido durante un periodo prolongado sin tratamiento tienen un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos anti-natalizumab y/o hipersensibilidad tras la readministración, hay que evaluar la presencia de anticuerpos y, si éstos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de al menos 6 semanas, el paciente no debe recibir más tratamiento con TYSABRI.

Hepatotoxicidad

Se han notificado reacciones adversas graves y espontáneas de lesiones hepáticas durante la fase posterior a la comercialización. Estas lesiones hepáticas se pueden producir en cualquier momento durante el tratamiento, incluso después de la primera dosis. En algunos casos, la reacción volvió a aparecer cuando se reinició el tratamiento con TYSABRI. Algunos pacientes con antecedentes médicos de una prueba hepática anormal han experimentado una exacerbación de la prueba hepática anormal mientras recibían TYSABRI. Se debe monitorear adecuadamente a los pacientes para determinar si tienen deterioro de la función hepática; además, hay que indicarles que se pongan en contacto con su médico en caso que presenten signos y síntomas indicativos de lesión hepática, como ictericia y vómitos. En caso de lesión hepática significativa se debe interrumpir el uso de TYSABRI.

Interrupción del tratamiento con TYSABRI

Si se toma la decisión de detener el tratamiento con natalizumab, el médico deberá tener en cuenta que el natalizumab permanece en la sangre y que tiene efectos farmacodinámicos (p. ej., aumento de los recuentos de linfocitos) durante aproximadamente 12 semanas después de la última dosis. El comienzo de otros tratamientos durante este intervalo dará lugar a una exposición concomitante al natalizumab. En el caso de fármacos como el interferón beta y el acetato de glatirámico, la exposición concomitante de esta duración no se asoció a riesgos de seguridad en ensayos clínicos. No se dispone de datos en pacientes con EM en relación con la exposición concomitante con fármacos inmunosupresores. El uso de estos fármacos poco después de la interrupción del natalizumab puede dar lugar a un efecto inmunodepresor adicional. Esto debe analizarse detenidamente caso por caso, y puede ser conveniente efectuar un período de lavado del natalizumab. Los ciclos cortos de esteroides utilizados para tratar las recidivas no se asociaron a un aumento de la incidencia de infecciones en ensayos clínicos.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial contiene 2,3 mmol (o 52 mg) de sodio. Cuando se diluye en 100 ml de cloruro sódico 9mg/ml (0,9 %), el medicamento contiene 17,7 mmol (o 406 mg) de sodio.

Los pacientes que sigan una dieta con sodio controlado deberán tener esto en cuenta.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

TYSABRI está contraindicado en combinación con interferones-beta o acetato de glatirámico (ver sección Contraindicaciones).

Inmunizaciones

En un estudio aleatorio, abierto con 60 pacientes con EM remitente recidivante no hubo una diferencia importante en la respuesta inmune humoral a una captura de antígeno (tétanos toxoid) y solo una respuesta inmune humoral levemente más lenta y reducida a un neoantígeno (hemocianina de lapa "ojo de cerradura") se observaron en pacientes tratados con TYSABRI durante 6 meses en comparación con un grupo control no tratado. No se han estudiado las vacunas con cepas vivas.

FERTILIDAD, EMBARAZO y LACTANCIA

Fertilidad

Se ha observado una reducción de la fertilidad en cobayos hembras en un estudio con dosis superiores a la dosis usada en el ser humano; el natalizumab no afectó a la fertilidad de los machos. Se considera improbable que el natalizumab afecte a la fertilidad en los seres humanos tras la administración de la dosis máxima recomendada.

Embarazo

CV



Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver-sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Los datos de los ensayos clínicos, un registro de embarazos prospectivo, los casos pos-comercialización y la literatura disponible no sugieren un efecto de la exposición a TYSABRI en el embarazo.

El registro prospectivo de embarazos de TYSABRI que ya ha finalizado, contenía 355 embarazos con resultados disponibles. Hubo 316 nacidos vivos, en 29 de los cuales se notificaron defectos congénitos. Dieciséis de los 29 se clasificaron como defectos mayores. La tasa de defectos se corresponde con las notificadas en otros registros de embarazos, de pacientes con esclerosis múltiple. No hay indicios que apunten a un patrón específico de defectos congénitos con TYSABRI.

Los casos de la literatura publicada describieron trombocitopenia y anemia transitorias, de leves a moderadas, observada en lactantes nacidos de madres que se habían expuesto al fármaco durante el tercer trimestre de embarazo. Por lo tanto, se recomienda hacer un seguimiento de los recién nacidos de madres expuestas a Tysabri durante el tercer trimestre de embarazo, por si presentaran posibles anomalías hematológicas.

Si una mujer quedara embarazada mientras está recibiendo TYSABRI, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el medicamento. La evaluación beneficio-riesgo del uso de TYSABRI durante el embarazo, debe tener en cuenta el estado clínico de la paciente y la posible recurrencia de la actividad de la enfermedad tras interrumpir el medicamento.

Lactancia

Natalizumab se excreta por la leche materna. Los efectos de natalizumab en recién nacidos/bebes no se conocen. La lactancia debe ser interrumpida durante el tratamiento con TYSABRI.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR O UTILIZAR MÁQUINAS

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de TYSABRI sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo se han reportado como efecto adverso frecuente: mareos. Por tal motivo se aconseja a los pacientes que presenten esta reacción, no conducir o utilizar maquinas hasta su mejoría.

REACCIONES ADVERSAS

En ensayos controlados con placebo en 1.617 pacientes con EM tratados con natalizumab durante un máximo de 2 años (placebo: 1.135), se produjeron acontecimientos adversos que motivaron la retirada del tratamiento en el 5,8% de los pacientes tratados con natalizumab (placebo: 4,8%). Durante el periodo de 2 años que duraron los ensayos, el 43,5% de los pacientes tratados con natalizumab comunicó reacciones farmacológicas adversas (placebo: 39,6%)¹.

Las reacciones adversas que fueron identificadas con mayor frecuencia en ensayos controlados con placebo en pacientes con esclerosis múltiple que recibían la dosis recomendada de natalizumab, fueron mareos, urticaria y rigidez asociados a las perfusiones.

A continuación se muestran las reacciones farmacológicas adversas comunicadas con natalizumab con una incidencia un 0,5% superior a la comunicada con placebo.

Las reacciones se comunican usando los términos recomendados en la clasificación primaria de órganos y sistemas MedDRA. Las frecuencias se definen como sigue:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Sistema de órganos	de clasificación de (terminología de)	Reacción adversa	Frecuencia
--------------------	---------------------------------------	------------------	------------

CS

MedDRA)		
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario	Frecuente
	Nasofaringitis	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Urticaria	Frecuente
	Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
	Mareos	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Frecuente
	Náuseas	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Escalofríos	Frecuente
	Fiebre	Frecuente
	Fatiga	Frecuente

Reacciones a la infusión

En los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, se definió al acontecimiento relacionado con la infusión como un evento adverso ocurrido durante la infusión o en el transcurso de la hora siguiente. Tales acontecimientos se observaron en el 23,1% de los pacientes tratados con natalizumab (placebo: 18,7%). Los acontecimientos comunicados con más frecuencia con el natalizumab que con el placebo fueron mareos, náuseas, urticaria y temblores.

Reacciones de Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, se observaron reacciones de hipersensibilidad en el 4% de los pacientes. En menos del 1% de los pacientes que recibieron TYSABRI se observaron reacciones anafilácticas/anafilactoides. Las reacciones de hipersensibilidad se produjeron normalmente durante la infusión o durante la hora siguiente. Durante el periodo posterior a la comercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad que han ocurrido con uno o más de los siguientes síntomas asociados: hipotensión, hipertensión, dolor torácico, molestias torácicas, disnea, angioedema, además de síntomas más habituales como erupción cutánea y urticaria.

Inmunogenicidad

En el 10% de los pacientes se detectaron anticuerpos anti-natalizumab en los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años. Aproximadamente en un 6% de los pacientes se desarrollaron anticuerpos anti-natalizumab persistentes (un análisis con resultado positivo, reproducible en un nuevo análisis tras un intervalo de 6 semanas como mínimo). Se detectaron anticuerpos en sólo una ocasión en otro 4% de los pacientes. La persistencia de los anticuerpos se asoció a una disminución considerable de la eficacia de TYSABRI y a un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Otras reacciones asociadas a la infusión fueron temblores, náuseas, vómitos y urticarias. En estos casos, hay que evaluar la presencia de anticuerpos, y si éstos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de al menos 6 semanas, debe interrumpirse el tratamiento, ya que los anticuerpos persistentes se asocian con una reducción importante de la eficacia de TYSABRI y un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad.

Puesto que los pacientes que han recibido una breve exposición inicial a TYSABRI y que después han permanecido durante un periodo prolongado sin tratamiento tienen un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos anti-natalizumab y/o hipersensibilidad tras la readministración, hay que evaluar la presencia de anticuerpos y, si éstos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de al menos 6 semanas- el paciente no debe recibir más tratamiento con TYSABRI.

Infecciones, incluida LMP e infecciones oportunistas

En los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, la tasa de infecciones fue de aproximadamente 1,5 por paciente y año, tanto en el grupo de los pacientes tratados con natalizumab como en el de los que recibieron placebo. La naturaleza de las infecciones fue generalmente similar en los pacientes tratados con natalizumab y en los que recibieron placebo. Se

AV

BIOGEN ARGENTINA SRL
 M. NATALIA RIESCO
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA



comunicó un caso de diarrea por *Cryptosporidium* en ensayos clínicos de EM. En otros ensayos clínicos se han comunicado casos de infecciones oportunistas adicionales, algunas de ellas mortales. La mayoría de los pacientes no interrumpieron el tratamiento con natalizumab durante las infecciones y se recuperaron con un tratamiento adecuado.

En los ensayos clínicos se produjeron infecciones herpéticas (virus Varicela-Zoster, virus del herpes simple) con una frecuencia ligeramente mayor en los pacientes tratados con natalizumab que en los pacientes tratados con placebo. En la experiencia post-comercialización, se han comunicado casos graves, potencialmente mortales y, algunas veces, mortales, de encefalitis y meningitis causadas por los virus herpes simple o varicela zóster en pacientes con esclerosis múltiple tratados con TYSABRI. La duración del tratamiento con TYSABRI antes de que ocurrieran estas infecciones osciló entre unos meses y varios años (ver sección Advertencias y Precauciones).

En los ensayos clínicos, estudios de observación de post-comercialización y farmacovigilancia post-comercialización pasiva: se comunicaron casos de LMP. La LMP suele provocar una discapacidad grave o la muerte. (ver sección Advertencias y Precauciones). Se han notificado también casos de NCG por JCV durante el uso de TYSABRI después de la comercialización. Los síntomas de la de NCG por JCV son similares a los de la LMP.

Efectos hepáticos

Se han notificado casos espontáneos de lesiones hepáticas graves, aumento de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia durante la fase posterior a la comercialización. (ver sección Advertencias y Precauciones)

Anemia y anemia hemolítica

Se han notificado casos raros de anemia y anemia hemolítica graves en pacientes tratados con TYSABRI durante los estudios observacionales pos-comercialización.

Enfermedades Malignas

No se observaron diferencias en la tasa de incidencia de enfermedades malignas entre pacientes tratados con natalizumab y pacientes tratados con placebo durante un periodo de tratamiento de 2 años. No obstante, son necesarias observaciones durante periodos de tratamiento más prolongados antes de poder excluir cualquier efecto del natalizumab sobre la incidencia de enfermedades malignas. (ver sección Contraindicaciones)

Efectos en las pruebas de laboratorio

En los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, el tratamiento con TYSABRI se asoció a aumentos de los números de linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y eritrocitos nucleados circulantes. No se observaron aumentos del número de neutrófilos. Los incrementos de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos con respecto a los valores basales variaron entre el 35% y el 140% para los tipos de células individuales, aunque los recuentos celulares medios se mantuvieron dentro de los límites normales. Durante el tratamiento con TYSABRI se observaron pequeñas reducciones de la concentración de hemoglobina (reducción media de 0,6 g/dl), del hematocrito (reducción media del 2%) y del número de eritrocitos (reducción media de 0,1 x 10⁶/l). Todos los cambios en las variables hematológicas se restablecieron hasta los valores previos al tratamiento, generalmente en las 16 semanas siguientes a la última dosis del medicamento y los cambios no se asociaron a síntomas clínicos. En la experiencia post-comercialización, se han descrito casos de eosinofilia (recuentos eosinófilos > 1,500/mm³) sin los síntomas clínicos. En los casos en que se interrumpió el tratamiento con TYSABRI se observó que los niveles elevados de eosinófilos fueron restaurados.

SOBREDOSIFICACION

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777.

PRESENTACION

02

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

3395



TYSABRI, 15 ml en un vial (vidrio de tipo I) con tapón (caucho bromobutilo) y un sello (aluminio) con tapa *flip-off*. Un vial por caja.

CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Solución diluida

Se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de la dilución. De no ser así, la solución diluida debe conservarse a 2 °C – 8 °C y ser perfundida en un plazo máximo de 8 horas tras la dilución.

Precauciones Especiales de Conservación

Concentrado

Conservar en heladera (2°C – 8°C)

No congelar

Conservar el vial dentro de su estuche a fin de protegerlo de la luz

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°: 55.340**

Nombre del Director Técnico: María Natalia Riesco, Farmacéutica

Elaborado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co, Moonswiesen 2, 88214-ravensburg, Alemania

Importado y Distribuido por:

BIOGEN ARGENTINA S.R.L. – Av Libertador 352 – Piso 7

(B1638BHF) Vicente López – Buenos Aires

Laboratorio: Avenida Castaños 3222 – (C1407IHS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fecha última revisión:/..... /

Consultas: Centro de Atención a Pacientes con Esclerosis Múltiple (Programa ACOMPAÑAR) Línea de
Contacto: 0800 122 0304

BIOGEN ARGENTINA SRL
M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA