



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-7482-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 16 de Septiembre de 2022

Referencia: 1-47-2002-000368-22-8

VISTO el EX-1-47-2002-000368-22-8 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 autorización de nuevos prospectos e Información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TYSABRI®/NATALIZUMAB, autorizada por el Certificado N° 55.340.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que como surge de la documentación aportada, se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a BIOGEN (ARGENTINA) S.R.L. los nuevos prospectos e Información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TYSABRI®/NATALIZUMAB, autorizada por el Certificado N° 55.340, que constan como documentos IF-2022-87244350-APN-DECBR#ANMAT; IF-2022-87243995-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.340, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000368-22-8

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.09.16 11:00:38 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROSPECTO
TYSABRI
NATALIZUMAB 300 MG
Solución inyectable para infusión

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

1.0 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial de 15 mg de concentrado contiene 300 mg de Natalizumab (20 mg/ml).

Cuando se diluye (ver Instrucciones de Uso), la solución para infusión contiene aproximadamente 2,6 mg/ml de natalizumab.

Ingrediente activo

Natalizumab	20 mg/ml
-------------	----------

Excipientes

Fosfato de sodio, monobásico, monohidrato	1,13 mg/ml
-------------------------------------------	------------

Fosfato de sodio, bibásico heptahidrato	0,48 mg/ml
-----------------------------------------	------------

Cloruro de sodio	8,2 mg/ml
------------------	-----------

Polisorbato 80 (E433)	0,2 mg/ml
-----------------------	-----------

Agua para inyección	983 mg/ml
---------------------	-----------

2.0 Acción Terapéutica

Agente Inmunosupresor Selectivo

3.0 Indicaciones terapéuticas

Tysabri está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR) muy activa para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido un tratamiento completo y adecuado con por lo menos un tratamiento modificador de la enfermedad (TME), (para información sobre excepciones e información sobre los periodos de reposo farmacológico (lavado) ver las secciones 7.0 y 4.1).

O bien

- Pacientes con EMRR grave de rápida evolución definida por 2 o más brotes discapacitantes en un periodo de un año, y con 1 o más lesiones realizadas con Gadolinio en la resonancia magnética (RM) del cerebro o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

4.0 Propiedades farmacológicas

Grupo Farmacoterapéutico: inmunosupresores, inmunosupresores selectivos, Código ATC: L04AA23.

4.1 Propiedades farmacodinámicas

El natalizumab es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión y se une a la subunidad 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 $\alpha 4\beta 1$, 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 $\alpha 4\beta 7$ con la molécula de adhesión celular de adhesina 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 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 $\alpha 4\beta 1$ 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 $\alpha 4\beta 1$ 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 $\alpha 4\beta 1$ 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

Ensayo clínico AFFIRM

La eficacia como monoterapia ha sido evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego controlado con placebo de 2 años de duración (ensayo AFFIRM) en pacientes con EMRR que

habían experimentado al menos 1 brote clínico 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 2:1, 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 brotes. 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.

Tabla 1: 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	
Variable a un año	Tasas de brotes	
Variable a dos años	Evolución de la EDSS	
Variables secundarias	Variables derivadas de la tasa de brotes/ variables derivadas de la RM	
Sujetos	Placebo	Natalizumab
Aleatorizados	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)
Brotos 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 brotes		
Al cabo de un año (variable primaria)	0,805	0,261
Después de dos años	0,733	0,235
Un año	Cociente de tasas 0,33 IC95% 0,26; 0,41	
Dos años	Cociente de tasas 0,32 IC95% 0,26; 0,40	
Libres de brotes		
Después de un año	53%	76%
Después de dos años	41%	67%
Discapacidad		
Proporción que progresaron ¹ (confirmación de 12 semanas; resultado	29%	17%

principal)		
	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)
¹ 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 puntos 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 EMRR de evolución rápida (pacientes con 2 o más brotes y 1 o más lesiones Gd+), la tasa anualizada de brotes fue de 0,282 en el grupo tratado con natalizumab (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 los brotes antes de la inclusión de los pacientes en el ensayo.

Programa Observacional de Tysabri (TOP)

El análisis provisional de los resultados (a fecha de mayo 2015) obtenidos a partir del Programa Observacional de Tysabri (TOP, por sus siglas en inglés), estudio clínico de fase 4, multicéntrico y de un solo grupo (n=5770), demostró que los pacientes que cambiaron de interferón beta (n=3255) o de acetato de glatiramer (n=1384) a Tysabri presentaron una reducción significativa y continua de la tasa anualizada de brotes (p< 0.0001). La puntuación media de la escala EDSS se mantuvo estable durante 5 años. En consonancia con los resultados de eficacia observados en los pacientes que cambiaron de interferón beta o de acetato de glatiramer a Tysabri, se observó una reducción significativa de la tasa anualizada de brotes (TAB) en los pacientes que cambiaron de fingolimod (n = 147) a este medicamento, la cual se mantuvo estable durante 2 años, así como una puntuación media similar en la escala EDSS entre el periodo basal y el segundo año. A la hora de interpretar estos datos deben tenerse en cuenta el tamaño limitado de la muestra y la menor duración de la exposición a natalizumab en este subgrupo de pacientes.

Población pediátrica

Se realizó un meta-análisis post-comercialización usando datos de 621 pacientes pediátricos con EM tratados con natalizumab (mediana de edad: 17 años, intervalo: 7 a 18 años, el 91% tenía \geq 14 años). Dentro de este análisis, un grupo limitado de pacientes con datos disponibles antes del tratamiento (158 de los 621 pacientes) demostró una reducción en la TAB de 1,466 (IC 95%: 1,337-1,604) antes del tratamiento a 0,110 (IC 95%: 0,094-0,128).

Intervalo extendido de dosis

En un análisis retrospectivo preespecificado de pacientes con anticuerpos anti-John Cunningham virus (VJC) positivos de EE. UU. tratados con Tysabri administrado por vía intravenosa (registro TOUCH), se comparó el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) entre los pacientes tratados con el intervalo autorizado de dosis y los pacientes tratados con el intervalo extendido de dosis durante los 18 últimos meses de exposición (IED, intervalo medio de dosis de aproximadamente 6 semanas). La mayoría (85 %) de los pacientes con intervalo extendido de dosis (IED) había recibido la dosis con intervalo autorizado de dosis durante \geq 1 año antes de cambiar a IED. El análisis mostró un menor riesgo de LMP en los pacientes tratados con IED (razón de riesgo = 0,06, IC 95 % de razón de riesgo= 0,01 a 0,22).

Se ha realizado un modelado de la eficacia en pacientes que cambiaron a intervalos de dosis más largos después de utilizar el intervalo autorizado de dosis de este medicamento administrado por vía intravenosa durante \geq 1 año y que no presentaron una recidiva en el año anterior al cambio. El modelo estadístico farmacocinético / farmacodinámico y la simulación actuales indican que el riesgo de actividad de la enfermedad de EM en pacientes que cambian a intervalos de dosis más largos puede ser mayor en pacientes con intervalos de dosis \geq 7 semanas. No se han completado estudios clínicos prospectivos para validar estos hallazgos.

La eficacia de natalizumab cuando se utiliza con IED no se ha establecido y, por tanto, se desconoce su relación beneficio/riesgo (ver “*Administración intravenosa cada 6 semanas*”).

Administración intravenosa cada 6 semanas

La eficacia y la seguridad se evaluaron en un estudio internacional de fase 3, prospectivo, aleatorizado, intervencionista, controlado, abierto y ciego para los evaluadores (NOVA, 101MS329), en el que participaron sujetos con EM remitente-recurrente de acuerdo con los criterios de McDonald de 2017 a los que se les administró natalizumab por vía intravenosa cada seis semanas. El estudio se diseñó para estimar una diferencia en la eficacia entre las pautas de administración cada 6 semanas y cada 4 semanas.

El estudio aleatorizó a 499 sujetos de entre 18 y 60 años, con una puntuación en la escala EDSS \leq 5,5 en la selección, los cuales recibieron, al menos, 1 año de tratamiento con natalizumab IV cada 4 semanas y que estaban clínicamente estables (sin brotes en los últimos 12 meses ni lesiones en T1 realizadas con gadolinio [Gd] en el screening). En el estudio, los sujetos que

cambiaron a la pauta de administración cada 6 semanas después de, al menos, un año de tratamiento con natalizumab IV cada 4 semanas fueron evaluados en relación con los sujetos que continuaron el tratamiento IV cada 4 semanas.

Los subgrupos demográficos basales de edad, sexo, duración de la exposición a natalizumab, país, peso corporal, estado de anticuerpos anti-VJC, número de brotes en el año anterior a la primera dosis, número de brotes mientras recibían tratamiento con natalizumab, número de tratamientos modificadores de la enfermedad anteriores y tipo de tratamientos modificadores de la enfermedad anteriores fueron similares entre los grupos de tratamiento de administración cada 6 semanas y cada 4 semanas.

Tabla 2. Estudio NOVA: principales características y resultados		
Diseño	Monoterapia; ensayo internacional de fase 3b, prospectivo, aleatorizado, intervencional, controlado, abierto, ciego para los evaluadores	
Sujetos	EMRR (criterios de McDonald)	
Administración del tratamiento (parte 1)	Natalizumab cada 4 semanas 300 mg IV	Natalizumab cada 6 semanas 300 mg IV
Aleatorizados	248	251
RESULTADOS		
Población mITT ^a de la parte 1 en la semana 72	242	247
Lesiones nuevas o nuevamente crecientes en T2, desde el inicio hasta la semana 72 Sujetos con número de lesiones = 0	189 (78,1 %)	202 (81,8 %)
= 1	7 (3,6 %)	5 (2,0 %)
= 2	1 (0,5 %)	2 (0,8 %)
= 3	0	0
= 4	0	0
≥5	0	2* (0,8 %)
datos faltantes	45 (18,6 %)	36 (14,6 %)
Media ajustada de lesiones nuevas o nuevamente crecientes hiperintensas en T2 (variable primaria)* IC del 95 % ^{b,c}	0,05 (0,01, 0,22)	0,20 (0,07, 0,63)
	P = 0,0755	
Proporción de sujetos que presentaron lesiones nuevas o nuevamente crecientes en T2	4,1 %	4,3 %
Proporción de sujetos que presentaron lesiones hipointensas en T1	0,8 %	1,2 %
Proporción de sujetos que presentaron lesiones realizadas con Gd	0,4 %	0,4 %
Tasa anualizada de brotes ajustada	0,00010	0,00013

Proporción de sujetos libres de brotes**	97,6 %	96,9 %
Proporción de sujetos sin empeoramiento en EDSS confirmado a las 24 semanas	92 %	90 %

a Población por intención de tratar modificada (mITT), que incluyó a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis del tratamiento del estudio (intervalo estándar de dosis de natalizumab o intervalo extendido de dosis de natalizumab) y tuvieron al menos 1 resultado posbasal en las siguientes evaluaciones de eficacia clínica: evaluaciones de eficacia por RM, brotes, escala expandida del estado de discapacidad (EDSS), prueba de clavijas (HPT), prueba de la marcha cronometrada de 25 pies (T25FW), test de símbolos y dígitos (SDMT), cuestionario de satisfacción con el tratamiento (TSQM), escala de impresión clínica global (CGI).

b Estimado mediante regresión binomial negativa con el tratamiento como clasificación y el peso corporal inicial (≤ 80 frente a > 80 kg), la duración de la exposición a natalizumab al inicio (≤ 3 frente a > 3 años) y la región (Norteamérica, Reino Unido, Europa e Israel y Australia) como covariables.

c Las lesiones observadas se incluyen en el análisis independientemente de los eventos intercurrentes, y los valores que faltan debido a la eficacia o la seguridad (6 sujetos cambiaron a la pauta de administración cada 4 semanas y 1 sujeto con la pauta de administración cada 6 semanas y otro con la pauta de administración cada 4 semanas interrumpieron el tratamiento) se imputan por el peor caso de los sujetos en tratamiento en la misma visita en el mismo grupo de tratamiento o de otro modo mediante imputación múltiple.

* La diferencia numérica observada en las lesiones nuevas o aumentadas entre los dos grupos de tratamiento se debió al elevado número de lesiones que se produjeron en dos sujetos del grupo de la pauta de administración cada 6 semanas: un sujeto que presentó lesiones tres meses después de la interrupción del tratamiento y un segundo sujeto al que se le diagnosticó leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asintomática en la semana 72.

** Brotes: los brotes clínicos se evaluaron según la definición de síntomas neurológicos nuevos o recurrentes no asociados a fiebre o a una infección con una duración mínima de 24 horas.

4.2 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 ± 52 $\mu\text{g/ml}$. La media de las concentraciones promedio de natalizumab en el estado estacionario durante el periodo de administración osciló entre 23 $\mu\text{g/ml}$ y 29 $\mu\text{g/ml}$ en la pauta de administración cada 4 semanas. En todo momento, las concentraciones mínimas medias de la pauta de administración cada 6 semanas fueron menores aproximadamente entre un 60 y un 70 % que las de la pauta de administración cada 4 semanas. El tiempo previsto hasta alcanzar el estado estacionario fue de aproximadamente 24 semanas. El análisis de farmacocinética poblacional incluyó 12 estudios y 1781 pacientes que recibieron dosis desde 1 a 6 mg/kg y dosis fijas de 150/300 mg.

Distribución

La mediana del volumen de distribución en estado estacionario fue de 5,96 l (4,59-6,38 l, intervalo de confianza del 95 %).

Eliminación

La mediana del aclaramiento lineal en la población fue de 6,1 ml/h, (5,75-6,33 ml/h, intervalo de confianza del 95 %) y la mediana de la semivida fue de 28,2 días. El intervalo del percentil 95 de la semivida terminal es de 11,6 a los 46,2 días.

El análisis de población de 1781 pacientes investigó los efectos sobre la farmacocinética de las covariantes seleccionadas peso corporal, edad, sexo, presencia de anticuerpos antinatalizumab y formulación. Solo el peso corporal, la presencia de anticuerpos antinatalizumab y la formulación utilizada en estudios de fase 2 resultaron influir sobre la eliminación de natalizumab. El aclaramiento de natalizumab aumentó con el peso corporal de un modo menos que proporcional, de forma que un cambio del +/-43 % en el peso corporal dio lugar a un cambio solamente del -33 % al 30 % del aclaramiento. La presencia de anticuerpos antinatalizumab persistentes aumentó el aclaramiento de natalizumab aproximadamente 2,45 veces, consistente con las concentraciones séricas reducidas de natalizumab que se han observado en los pacientes con resultados positivos persistentes en los análisis de anticuerpos.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética del natalizumab en pacientes pediátricos con EM

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la farmacocinética del natalizumab en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la farmacocinética del natalizumab en pacientes con insuficiencia hepática.

4.3 Datos Preclínicos sobre Seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

De manera consistente con la actividad farmacológica del natalizumab, el tráfico alterado de linfocitos se tradujo en aumentos en el número de leucocitos así como aumentos del peso del bazo en la mayoría de los estudios *in vivo*. Estos cambios fueron reversibles y no parecieron tener consecuencias toxicológicas adversas.

En estudios realizados en ratones, el crecimiento y la metástasis de células tumorales de melanoma y de leucemia linfoblástica no aumentaron con la administración de natalizumab.

No se observaron efectos clastogénicos ni mutagénicos del natalizumab en la prueba de Ames ni en la de aberraciones cromosómicas humanas. El natalizumab no mostró efectos en los ensayos *in vitro* de proliferación o citotoxicidad con líneas tumorales positivas para α -4-integrina.

Se observaron reducciones de la fertilidad en cobayas hembra en un estudio con dosis superiores a la dosis en humanos; el natalizumab no afectó a la fertilidad de los machos.

El efecto del natalizumab sobre la reproducción se evaluó en 5 estudios, 3 en cobayas y 2 en monos *Cynomolgus*. Estos estudios no mostraron signos de efectos teratógenos ni de efectos sobre el crecimiento de las crías. En un estudio en cobayas se observó una pequeña reducción de la supervivencia de las crías. En un estudio con monos se duplicó el número de abortos en el grupo de tratamiento con natalizumab en dosis de 30 mg/kg en comparación con los grupos de control de características similares. Esto se debió a una incidencia elevada de abortos en los grupos tratados en la primera cohorte, que no se observó en la segunda cohorte. No se observaron efectos sobre las tasas de aborto en ningún otro estudio. Un estudio con monas *Cynomolgus* gestantes reveló cambios relacionados con el natalizumab en los fetos, consistentes en anemia moderada, disminución del número de plaquetas, aumento del peso del bazo y reducción de los pesos del hígado y el timo. Estos cambios se asociaron a aumento de la hematopoyesis extramedular esplénica, atrofia del timo y disminución de la hematopoyesis hepática. Los recuentos de plaquetas también disminuyeron en las crías de madres tratadas con natalizumab hasta el parto; sin embargo, no se observaron signos de anemia en estas crías. Todos los cambios se observaron en dosis superiores a la dosis en seres humanos y se normalizaron tras la eliminación del natalizumab.

En monas *Cynomolgus* tratadas con natalizumab hasta el parto, se detectaron concentraciones bajas de natalizumab en la leche materna de algunos animales.

5.0 Posología y forma de administración

El tratamiento será iniciado y supervisado en todo momento por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas, en centros con fácil acceso a un servicio de RM.

Los pacientes tratados con este medicamento deben recibir la tarjeta de alerta al paciente y ser informados de los riesgos del medicamento (ver también información para el paciente). Luego de transcurridos 2 años de tratamiento, los pacientes deben ser informados de nuevo sobre los riesgos, especialmente sobre el riesgo aumentado de contraer Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), y recibir instrucciones junto con sus cuidadores sobre los signos y síntomas precoces de la LMP.

Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad y de acceso a un servicio de resonancia magnética.

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 (ver sección 7.0).

Posología

Tysabri 300 mg se administra por infusión intravenosa una vez cada 4 semanas.

Se debe reconsiderar cuidadosamente la continuidad del tratamiento en pacientes que no muestren signos de beneficio terapéutico después de 6 meses.

Se han obtenido datos sobre la seguridad y la eficacia de natalizumab a los 2 años mediante ensayos doble ciego controlados. La continuidad del tratamiento después de 2 años de tiempo debe considerarse solo después de volver a evaluar los posibles efectos riesgo vs. Beneficio. Los pacientes deben ser reinformados sobre los factores de riesgo de contraer LMP, tales como la duración del tratamiento, el uso de inmunodepresores antes de recibir el medicamento y la presencia de anticuerpos anti-John Cunningham virus (JCV).

Re-administración:

No se ha establecido la eficacia de la readministración; para obtener más información acerca de la seguridad (ver sección 7.0).

Poblaciones Especiales

Pacientes de edad avanzada

No se aconseja el uso de este medicamento 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 de los análisis farmacocinéticos poblacionales sugieren que no serían necesarios ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 10.0 y 4.1

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía intravenosa.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de su administración, ver abajo.

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 y síntomas de reacciones de hipersensibilidad.

Después de las 12 primeras dosis intravenosas de Tysabri, se deberá seguir manteniendo en observación a los pacientes durante la infusión. Si los pacientes no han tenido ninguna reacción a la infusión, el tiempo de observación después de la dosis se puede reducir o eliminar según el criterio clínico.

Los pacientes que reinicien el tratamiento con natalizumab después de una interrupción de ≥ 6 meses, deberán mantenerse en observación durante la infusión y 1 hora después de haber finalizado la misma, por si presentaran signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante las primeras 12 infusiones intravenosas, una vez se haya reiniciado el tratamiento.

Tysabri 300 mg concentrado para solución para infusión no debe administrarse mediante inyección en bolo.

Instrucciones de uso:

- Inspeccione el vial 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 la 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 concentrado para solución para infusión.
- Añada los 15 ml de concentrado para solución para infusión a 100 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Invierta suavemente la solución para que se mezcle completamente. No agite.
- Este medicamento 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 observan cambios de color 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 prevista para ser perfundida 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%).

- Cada vial es para un solo uso.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se debe realizar de acuerdo con la normativa local.

6.0 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 inmunodeprimidos (como los que se encuentran recibiendo tratamientos inmunodepresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos (ver las secciones 7.0 y 10.0).

Combinación con otras TME (Terapias Modificadoras de la Enfermedad).

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

7.0 Advertencias y precauciones

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

El uso de este medicamento 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 desarrollar LMP, los beneficios y riesgos del tratamiento 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 a las personas que los cuidan sobre los signos y síntomas tempranos de la LMP. El virus JC también causa neuronopatía de células granulares (GCN) por JCV, lo que ha sido reportado en pacientes tratados con este medicamento. Los síntomas de GCN por JCV son similares a los síntomas de la LMP (por ejemplo, síndrome cerebeloso).

Los factores de riesgo citados a continuación se asocian a un aumento del riesgo de LMP:

- Presencia de anticuerpos anti-JVC
- Duración del tratamiento, especialmente, a partir de 2 años. Después de 2 años de tratamiento, todos los pacientes deberán ser nuevamente informados sobre el riesgo de LPM con el uso de este medicamento.
- Uso de inmunosupresores antes del tratamiento con este medicamento.

Los pacientes con anticuerpos anti-JCV positivos tienen mayor riesgo de desarrollar LMP comparado a los pacientes con anticuerpos anti-JCV negativos. Los pacientes que presentan los

tres factores de riesgo de LMP (es decir, los que tienen anticuerpos anti-JCV positivos y han sido tratados con este medicamento por más de 2 años, y han recibido tratamiento inmunosupresor previo) tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar LMP.

En los pacientes tratados con natalizumab con anticuerpos anti-JCV positivos que no han recibido tratamiento inmunosupresor previo, el nivel de respuesta de los anticuerpos anti-JCV (índice) está asociado al nivel de riesgo de LPM.

En pacientes con anticuerpos anti-JCV positivos, la administración de Tysabri en intervalo extendido de dosis (intervalo medio de dosis de aproximadamente 6 semanas) sugiere un menor riesgo de LMP comparado con el intervalo autorizado de dosis. Se requiere precaución si se administra en intervalo extendido de dosis, ya que la eficacia no se ha establecido y actualmente se desconoce la relación de beneficio-riesgo asociada (ver sección “*Administración intravenosa cada 6 semanas*”).

Los pacientes considerados de alto riesgo con este tratamiento únicamente deben continuar si los beneficios superan a los riesgos. Puede consultar la estimación del riesgo de LMP en los diferentes subgrupos de pacientes, en la “*Información para el médico y Guía para el manejo de pacientes*”.

Determinación de anticuerpos anti-VJC

La determinación de anticuerpos anti-JCV proporciona información de soporte para la estratificación de riesgo del tratamiento con este medicamento. Se recomienda determinar los anticuerpos anti-JCV en suero antes del comienzo del tratamiento o en los pacientes tratados con el medicamento cuando no se conozca el estado de anticuerpos. Los pacientes con anticuerpos anti-JCV negativos pueden aún estar en riesgo de contraer LMP por motivos tales como una nueva infección por JCV, un estado de anticuerpos fluctuante o un resultado falso negativo en las pruebas. Se recomienda realizar una nueva prueba de anticuerpo anti-JCV en pacientes negativos cada 6 meses. En los pacientes con índice 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. El uso de plasmaféresis/intercambio de plasma (PLEX) o de inmunoglobulina intravenosa (Ig IV) puede afectar a la interpretación correcta de la determinación de anticuerpos anti-JCV sérica. No se debe realizar la determinación de anticuerpos anti-JCV a los pacientes hasta que hayan transcurrido al menos 2 semanas desde la plasmaféresis debido a la eliminación de los anticuerpos del suero, o hasta que hayan transcurrido 6 meses desde la administración de Ig IV (es decir, 6 meses = 5 veces la semivida de las inmunoglobulinas).

Para más información sobre la determinación de anticuerpos anti-JCV, consultar el documento “*Información para el médico y Guía para el manejo de pacientes*”.

Detección de la LMP mediante RM

Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se debe disponer de una imagen reciente (normalmente de menos de 3 meses) de RM como referencia, 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.

Esto incluye:

- Pacientes que presentan los tres factores de riesgo de LMP (es decir, con anticuerpos anti-JCV positivos y que han sido tratados con este medicamento durante más de 2 años, y han recibido tratamiento inmunosupresor previo),
- O
- Pacientes con un alto índice de anticuerpos anti-JCV que han recibido tratamiento con este medicamento por 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 este medicamento durante más de 2 años (Para más información, consultar el documento “Información para el médico y Guía para el manejo de pacientes”).

No se han llevado a cabo estudios para evaluar la eficacia y seguridad de natalizumab cuando se cambia a los pacientes desde tratamientos modificadores de la enfermedad con efecto inmunosupresor a Tysabri. Se desconoce si los pacientes que cambian desde esas terapias a Tysabri tienen un mayor riesgo de LMP, por lo que estos pacientes deberán ser controlados con mayor frecuencia (es decir, al igual que ocurre con los pacientes que cambian de un tratamiento con inmunosupresores a Natalizumab).

Se debe considerar la LMP como diagnóstico diferencial de cualquier paciente con EM que tome Tysabri y que presente síntomas neurológicos y/o lesiones cerebrales nuevas en una Resonancia Magnética. Se han reportado casos asintomáticos de LMP en base a la Resonancia Magnética y resultados positivos para ADN del JCV en el líquido cefalorraquídeo.

Los médicos deberían referirse al documento “Información para el médico y Guía para el manejo de pacientes con riesgo de LMP tratados con Natalizumab”

Si se sospecha la existencia de LMP o GCN por JCV, deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado una LMP.

El médico deberá evaluar al paciente a fin de determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica y, de ser así, determinar si estos síntomas son típicos de la EM o posiblemente sugestivos de LMP o de GCN por JCV. En caso de que existan dudas, se deberá considerar la posibilidad de realizar nuevas pruebas, tales como un estudio de resonancia magnética, preferiblemente con contraste (comparado 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 GCN por JCV (si es necesario, repitiendo análisis clínicos, por imagen y/o de laboratorio si la sospecha clínica continua), las dosis con Tysabri podrán reanudarse.

El médico debe poner particular atención a los síntomas indicativos de LMP o GCN por JCV que el paciente puede no advertir (por ej., síntomas cognitivos, psiquiátricos o síndrome cerebeloso). Hay que recomendar también a los que informen a su pareja o cuidadores sobre su tratamiento, ya que ellos pueden notar síntomas que el paciente no advierte.

Se han reportado casos de LMP luego de discontinuar este medicamento en pacientes que no habían presentado hallazgos sugestivos de LMP al momento de discontinuar la medicación. Los pacientes y médicos deben continuar el seguimiento del mismo protocolo de monitoreo y estar alerta durante unos 6 meses después de la suspensión de Tysabri ante la aparición de nuevos signos o síntomas que puedan sugerir una LMP.

Si un paciente desarrolla LMP, deberá suspenderse permanentemente la administración de natalizumab.

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

Basado en un análisis retrospectivo de pacientes tratados con natalizumab desde su aprobación, no se observó diferencia en la supervivencia a 2 años después del diagnóstico de LMP entre los pacientes que recibieron PLEX y los que no. Para otras consideraciones sobre el tratamiento de la LMP, consultar el documento “Información para el médico y Guía para el manejo de pacientes”.

LMP y SIRI (Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica)

El SIRI ocurre en casi todos los pacientes con LMP tratados con este medicamento después de la interrupción de la administración del medicamento o su eliminación. El SIRI 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 SIRI y recibir el tratamiento adecuado de la inflamación asociada durante la recuperación de la LMP (para más información, ver Información para el médico y Guía para el manejo de pacientes).

Infecciones incluyendo otras infecciones oportunistas:

Aunque se han comunicado otras infecciones oportunistas con el uso de este medicamento, 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 de este medicamento en pacientes que no sufran estas enfermedades concomitantes. Se han detectado también infecciones oportunistas en pacientes con EM tratados con este medicamento en monoterapia (ver sección 10.0).

Este medicamento aumenta el riesgo de desarrollar encefalitis y meningitis causadas por los virus de herpes simple y varicela zoster. Se han reportado casos graves, potencialmente mortales y, algunas veces, mortales, en el ámbito post-comercialización en pacientes con esclerosis múltiple que reciben el tratamiento (ver sección 10.0). Si se desarrolla encefalitis o meningitis herpéticas, se debe suspender el tratamiento con el medicamento y se debe administrar el tratamiento adecuado para tratar la encefalitis o meningitis herpéticas.

La necrosis retinal aguda (NRA) es una infección viral fulminante rara de la retina causada por la familia de los virus del herpes (p. ej., virus varicela-zóster). Se han observado casos de NRA en pacientes tratados con este medicamento y puede, potencialmente, producir ceguera. Los pacientes que presenten síntomas oculares tales como disminución de la agudeza visual, enrojecimiento y dolor ocular deben ser derivados para someterse a una prueba de detección de NRA. Luego del diagnóstico clínico de NRA, se debe considerar la suspensión de este medicamento en estos pacientes.

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

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

Guía Orientativa

Todos los médicos que tengan intención de prescribir este medicamento deben asegurarse estar familiarizados con el documento “Información para el médico y Guía para el manejo de pacientes”.

Los médicos deben informar al paciente de los efectos beneficiosos y los riesgos del tratamiento con natalizumab y proporcionarle una Tarjeta de Alerta para el Paciente. Se debe instruir a los pacientes que si desarrollan cualquier infección deben informar a su médico que están siendo tratados con este medicamento.

Los médicos deben aconsejar a los pacientes sobre la importancia de no interrumpir el tratamiento, particularmente durante los primeros meses de tratamiento (ver hipersensibilidad).

Hipersensibilidad

Se han asociado reacciones de hipersensibilidad a este medicamento, incluidas reacciones sistémicas graves (ver sección 10.0). Generalmente, estas reacciones se produjeron durante la infusión o hasta 1 hora después de completada la infusión. El riesgo de hipersensibilidad fue mayor con las primeras infusiones y en los pacientes expuestos nuevamente al tratamiento 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 (ver sección 10.0). 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 este medicamento e iniciarse un tratamiento adecuado.

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

Tratamiento concomitante con inmunosupresores

No se han establecido plenamente la seguridad y la eficacia de este medicamento en combinación con otros tratamientos inmunodepresores o antineoplásicos. El uso concomitante de este medicamento con estos fármacos puede incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, por lo que está contraindicado (ver sección 6.0).

En ensayos clínicos de Fase 3 sobre EM, el tratamiento concomitante de los brotes con un ciclo corto de corticoesteroides no se asoció a un aumento de la tasa de infecciones. Pueden utilizarse ciclos cortos de corticosteroides en combinación con este medicamento.

Tratamiento previo con inmunosupresores o terapias inmunomoduladoras

Los pacientes con antecedentes de tratamiento con fármacos inmunodepresores tienen un riesgo mayor de contraer LMP. No se han llevado a cabo estudios a fin de evaluar la eficacia y seguridad de este medicamento cuando se cambia a los pacientes desde tratamientos modificadores de la enfermedad con efecto inmunosupresor a Tysabri. Se desconoce si los pacientes que se cambian de estos tratamientos a este medicamento tienen un mayor riesgo de LMP, por lo tanto, estos pacientes deberán ser controlados con mayor frecuencia (es decir, al igual que ocurre con los pacientes que cambian de un tratamiento con inmunosupresores a este medicamento, ver apartado "Detección de la LMP mediante RM").

Debe tenerse precaución en los pacientes que hayan recibido previamente inmunodepresores 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 inmunodepresión antes de comenzar el tratamiento (ver sección 6.0).

Cuando se cambia a los pacientes de otro tratamiento modificador de la enfermedad a este medicamento, se deben tener en cuenta la semivida y el mecanismo de acción del otro medicamento para evitar un efecto inmunitario aditivo y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda realizar un hemograma completo (incluyendo los linfocitos) antes de iniciar el tratamiento para comprobar que se han resuelto los efectos inmunitarios de tratamiento anterior (como por ej., citopenia).

Los pacientes pueden cambiar directamente de interferón beta o acetato de glatiramer a natalizumab siempre que no haya signos de anomalías relevantes relacionadas con el tratamiento como, por ejemplo, neutropenia y linfopenia.

Cuando se cambia de dimetil fumarato, el periodo de reposo farmacológico (lavado) debe ser suficiente para la recuperación del recuento de linfocitos antes de iniciar tratamiento.

Tras la suspensión del tratamiento con fingolimod, el recuento de linfocitos vuelve progresivamente a los valores normales en un plazo de 1 a 2 meses tras la interrupción del tratamiento. El periodo de lavado debe ser suficiente para la recuperación del recuento de linfocitos antes de iniciar el tratamiento.

La teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerado, la eliminación de la teriflunomida del plasma puede tomar desde varios meses hasta 2 años. Se recomienda utilizar un procedimiento de eliminación acelerado, tal como se indica en la ficha técnica o Resumen de Características del Producto de la teriflunomida, o como alternativa el período de lavado debe tener una duración mínima de 3.5 meses. Se debe prestar especial atención a los posibles efectos inmunitarios concomitantes cuando se cambia a los pacientes de teriflunomida a este medicamento.

Alemtuzumab tiene efectos inmunosupresores prolongados y significativos. Debido a que se desconoce la duración real de estos efectos, no se recomienda iniciar el tratamiento con este medicamento después de alemtuzumab a menos que los beneficios superen claramente los riesgos para el paciente.

Inmunogenicidad

Los agravamientos 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 reducción importante de la eficacia de este medicamento y un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad (ver sección 10.0).

Puesto que los pacientes que han recibido una breve exposición inicial a este medicamento 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 natalizumab (ver sección 4.1).

Acontecimientos Hepáticos

Se han notificado acontecimientos adversos graves y espontáneos de lesiones hepáticas durante la fase posterior a la comercialización (Ver sección 10.0). 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. Algunos

pacientes con antecedentes médicos de una prueba hepática anormal han experimentado una exacerbación de la prueba hepática anormal mientras recibían el tratamiento. 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 de 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 este medicamento.

Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia, incluida púrpura trombocitopénica inmune (PTI), con el uso de natalizumab. El retraso del diagnóstico y del tratamiento de la trombocitopenia puede causar secuelas graves y potencialmente mortales. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente en caso de que presenten cualquier signo de sangrado inusual o prolongado, petequias o moretones espontáneos. Si se confirma el diagnóstico de trombocitopenia, se debe considerar la suspensión del tratamiento con natalizumab.

Interrupción del tratamiento

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 medicamentos como el interferón β y el acetato de glatiramer, la exposición concomitante de esta medicación 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 inmunodepresores. El uso de estos medicamentos 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 los brotes no se asociaron a un aumento de la incidencia de infecciones en ensayos clínicos.

Contenido de sodio en TYSABRI

Antes de la dilución, este medicamento contiene 52 mg de sodio por cada vial de medicamento, equivalente al 2,6 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

8.0 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Natalizumab está contraindicado en combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad (ver sección 6.0).

Vacunaciones

En un estudio abierto aleatorio de 60 pacientes con EM recurrente no se observaron diferencias significativas en la respuesta inmunitaria humoral a un antígeno de recuerdo (toxoides tetánico) y se observó una respuesta sólo ligeramente más lenta y más atenuada a un neoantígeno

(hemocianina de lapa) en pacientes que habían recibido tratamiento con este medicamento durante 6 meses en comparación con un grupo control sin tratar. Las vacunas vivas todavía no se han estudiado.

9.0 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Si una mujer queda embarazada mientras está tomando este medicamento, se debe considerar la interrupción del tratamiento. La evaluación beneficio/riesgo del uso de este medicamento 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.

Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 4.3).

Los datos provenientes de los ensayos clínicos, un registro prospectivo de embarazos, los casos posteriores a su comercialización y la literatura disponible no sugieren un efecto de la exposición a natalizumab en el embarazo.

El registro prospectivo de embarazos de Tysabri completado, contaba con 355 embarazos con resultados disponibles. Hubo 316 nacimientos vivos, 29 de los cuales se reportaron con defectos de nacimiento. Dieciséis de los 29 fueron clasificados como defectos mayores. La tasa de defectos se corresponde con las notificadas en otros registros de embarazos de pacientes con EM. No hay indicios de un patrón específico de defectos de nacimiento con este medicamento.

No existen estudios apropiados y adecuadamente controlados sobre el tratamiento con natalizumab en mujeres embarazadas.

Durante la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de trombocitopenia en lactantes nacidos de madres que se habían expuesto a natalizumab durante el embarazo. Se recomienda realizar un seguimiento de los recuentos de plaquetas en neonatos nacidos de madres que se hayan expuesto a natalizumab durante el embarazo.

El fármaco únicamente se debe utilizar durante el embarazo cuando sea claramente necesario. Si una mujer se queda embarazada mientras está en tratamiento con natalizumab, se debe considerar la interrupción del tratamiento con natalizumab.

Lactancia

Natalizumab se excreta en la leche materna. El efecto de natalizumab en recién nacidos/infantes se desconoce. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Natalizumab.

Fertilidad

Se ha observado una reducción de la fertilidad en cobayas hembra 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tysabri sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir mareos tras la administración de este medicamento (ver sección 10.0).

10.0 Reacciones Adversas

Resumen del Perfil de Seguridad

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 discontinuidad 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%).

En ensayos clínicos en 6786 pacientes tratados con natalizumab (infusión intravenosa e inyección subcutánea), las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de natalizumab fueron cefalea (32 %), nasofaringitis (27 %), fatiga (23 %), infección del tracto urinario (16 %), náuseas (15 %), artralgia (14 %) y mareo (11 %).

Tabla de Reacciones Adversas

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos, los estudios de seguridad post-autorización y las notificaciones espontáneas se presentan a continuación en la Tabla 3. En la clasificación por órganos y sistemas, se enumeran según las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia de las reacciones adversas				
	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Nasofaringitis Infección del tracto urinario	Infección por herpes	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Herpes oftálmico	Meningoencefalitis herpética. Neuronopatía de células granulares por virus JC. Retinopatía herpética necrotizante.
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.		
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		Anemia	Trombocitopenia. Púrpura trombocitopénica inmune. Eosinofilia.	Anemia hemolítica Hematíes nucleados	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				Hiperbilirrubinemia	Daño hepático
<i>Exploraciones complementarias</i>		Enzimas hepáticas aumentadas. Presencia de anticuerpos a fármaco específico			
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	Reacción relacionada con la infusión				
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Disnea			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náuseas	Vómitos			

<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Fatiga	Pirexia. Escalofríos. Reacción en el lugar de infusión. Reacción en el lugar de inyección.	Edema facial		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito Erupción Urticaria		Angioedema	
<i>Trastornos vasculares</i>		Rubefacción			
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Mareo Cefalea				
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Artralgia				

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión (RRP)

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 de haber completado la aplicación. 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 este medicamento se observaron reacciones anafilácticas / anafilactoides. Las reacciones de hipersensibilidad se produjeron normalmente durante la infusión o durante la hora siguiente de completada la infusión (Ver sección 7.0). 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 antinatalizumab en los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años. Aproximadamente un 6% de los pacientes se desarrollaron anticuerpos antinatalizumab persistentes (un análisis con resultado positivo, reproducible en un nuevo análisis tras un intervalo de 6 semanas como mínimo). Se detectaron anticuerpos sólo en una ocasión en otro 4% de los pacientes. La persistencia de los anticuerpos se asoció a una disminución considerable de la eficacia de natalizumab y a un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Otras reacciones asociadas a la infusión fueron temblores, náuseas, vómitos y enrojecimiento.

Si tras aproximadamente 6 meses de tratamiento se sospecha la existencia de anticuerpos persistentes, ya sea debido a una eficacia reducida o bien a que se producen acontecimientos relacionados con la infusión, éstos pueden detectarse y confirmarse posteriormente repitiendo el análisis al cabo de 6 semanas del primer resultado positivo. Dado que la eficacia puede reducirse y la incidencia de reacciones de hipersensibilidad o relacionadas con la infusión puede aumentar en los pacientes con anticuerpos persistentes, el tratamiento debe suspenderse en los pacientes que desarrollen anticuerpos persistentes.

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 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 reportado casos graves, con riesgo de vida, y algunas veces, mortales, de encefalitis y meningitis causadas por los virus herpes simple o varicela zoster en pacientes con esclerosis múltiple que se tratan con natalizumab. La duración del tratamiento con natalizumab antes de que ocurrieran estas infecciones osciló entre unos meses y varios años (ver sección 7.0).

En la experiencia posterior a su comercialización, rara vez se han observado casos de NRA en pacientes que recibían este medicamento. Algunos casos ocurrieron en pacientes con infecciones herpéticas en el sistema nervioso central (SNC) (ej., meningitis y encefalitis herpéticas). Los casos graves de NRA, con afectación de uno o de los dos ojos, ocasionaron ceguera en algunos pacientes. El tratamiento reportado en estos casos incluyó terapia anti-viral y en algunos casos, cirugía (ver sección 7.0).

Se han reportado casos de LMP en ensayos clínicos, en estudios observacionales de farmacovigilancia y durante el período de farmacovigilancia pasiva. La LMP suele provocar

discapacidad severa o muerte (ver sección 7.0). También se han reportado casos de GCN por JCV durante el uso de Tysabri posterior a su comercialización. Los síntomas de GCN por JCV son similares a los de la LMP.

Acontecimientos 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 7.0).

Anemia y anemia hemolítica

Se han reportado casos graves, raros, de anemia y anemia hemolítica en pacientes tratados con este medicamento durante los estudios observacionales posteriores a su 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 6.0).

Efectos en las pruebas de laboratorio

En ensayos clínicos controlados durante 2 años en pacientes con EM, el tratamiento con natalizumab 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 con la formulación para administración i.v. Durante el tratamiento con la formulación para administración i.v. de este medicamento, 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 $0,1 \times 10^6/l$). 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 experiencia posterior a su comercialización, también se reportaron casos de eosinofilia (recuento de eosinófilos $>1,500/mm^3$) sin síntomas clínicos. En los casos en que el tratamiento con Tysabri se discontinuó, los altos niveles de eosinófilos se restablecieron.

Trombocitopenia

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos poco frecuentes de trombocitopenia y púrpura trombocitopénica inmune (PTI).

Población pediátrica

Se evaluaron eventos adversos graves en 621 pacientes pediátricos con EM, incluidos en un meta-análisis (ver también sección 4.1). Dentro de las limitaciones de estos datos, no se observaron nuevas señales de seguridad identificadas en esta población de pacientes. Se reportó 1 caso de meningitis herpética en el meta-análisis. No se identificaron casos de LMP en el meta-análisis; sin embargo, se ha reportado LMP en pacientes pediátricos tratados con natalizumab en el entorno posterior a su comercialización.

Reporte de Sospecha de Reacciones Adversas

Es importante reportar la sospecha de reacciones adversas luego de la autorización del producto medicinal. Esto permite un monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del producto medicinal. Se les solicita a los profesionales de la salud que reporten toda sospecha de reacciones adversas a través del sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del siguiente enlace: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

En caso de cualquier inconveniente con el producto, usted puede reportarlo a través del sistema nacional de notificación, completando el formulario que se encuentra en la página de internet de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamando a ANMAT responde 0800-333-1234. Al reportar efectos secundarios, usted puede proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

11.0 Sobredosis

La seguridad de las dosis superiores a 300 mg no se ha evaluado adecuadamente. La cantidad máxima de natalizumab que se puede administrar de forma segura no se ha determinado. No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis de natalizumab. El tratamiento consiste en la interrupción del medicamento y el tratamiento sintomático según sea necesario. En caso de sobredosis, contacte al hospital más cercano o comuníquese con los siguientes Centros toxicológicos de la Argentina, disponibles las 24 horas:

- Hospital de Pediátrico Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas – provincia de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Hospital de Niños pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4300-2115
- Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555
- Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341) 448- 0202
- Optativamente otros centros de Intoxicaciones.

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

12. Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

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

Condiciones de almacenamiento:

No use este medicamento después de la fecha de vencimiento la cual se detalla sobre el rótulo y el estuche. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes indicado.

Solución diluida

Luego de la dilución con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) de solución para inyección, se recomienda usar de inmediato. Si no se usa de inmediato, la solución diluida debe conservarse entre 2°C – 8°C y perfundirse dentro de las 8 horas de su dilución. El tiempo de conservación en uso y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario.

13.0 Naturaleza y contenido del envase

Concentrado, 15 ml en un vial (vidrio de tipo I) con tapón (caucho clorobutilo) y un sello (aluminio) con cápsula levadiza.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 55.340

Director Técnico: María Natalia Riesco, Farmacéutica

Fabricado 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 de última revisión: 03/12/2021

Consultas: Centro de Cuidado para Pacientes con Esclerosis Múltiple (Programa ACOMPAÑAR) Línea telefónica: 0800 122 0304



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-000368-22-8

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.22 12:17:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.22 12:17:45 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TYSABRI
NATALIZUMAB 300 MG
Solución inyectable para infusión

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

Además de este prospecto, se le entregará una Tarjeta de Alerta al Paciente. Esta contiene información importante sobre seguridad que debe conocer antes y durante el tratamiento con Tysabri.

- Conserve este prospecto y la Tarjeta de Alerta al Paciente, ya que puede tener que volver a leerlos.
- Conserve el prospecto y la tarjeta de alerta al paciente con usted durante el tratamiento y durante seis meses después de la última dosis de este medicamento, ya que se pueden producir efectos adversos incluso después de haber interrumpido el tratamiento.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver la sección 4.

Contenido del prospecto:

- 1. Qué es Tysabri y para qué se utiliza**
- 2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Tysabri**
- 3. Cómo se administra Tysabri**
- 4. Posibles efectos adversos**
- 5. Conservación de Tysabri**
- 6. Contenido del envase e información adicional**

1. Que es Tysabri y para qué se utiliza

Tysabri se usa para tratar la esclerosis múltiple (EM). Contiene el principio activo natalizumab. Es lo que se llama un anticuerpo monoclonal.

La EM produce inflamación en el cerebro que daña las células nerviosas. Esta inflamación se produce cuando los glóbulos blancos llegan al cerebro y a la médula espinal. Este medicamento impide que los glóbulos blancos lleguen al cerebro. Esto reduce la lesión nerviosa causada por la EM.

Síntomas de la esclerosis múltiple

Los síntomas de la EM pueden variar de un paciente a otro; es posible que usted experimente algunos o ninguno.

Pueden incluir: 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; rigidez y espasmos musculares.

Cuando los síntomas se recrudecen, se denomina *recidiva* (también conocido como 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*).

Cómo puede ayudar Tysabri

En ensayos, este medicamento redujo aproximadamente a la mitad el aumento de la discapacidad causada por la EM y redujo el número de brotes de EM en, aproximadamente, dos tercios. Mientras esté en tratamiento con este medicamento, es posible que no note ninguna mejoría, pero puede seguir actuando para prevenir el empeoramiento de la EM.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Tysabri

Antes de comenzar el tratamiento con este medicamento, 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 le deben administrar Tysabri

- Si es alérgico al natalizumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (listados en la sección 6).
- Si le han **diagnosticado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**. La LMP es una enfermedad poco frecuente del cerebro.
- Si su **sistema inmunitario** tiene un problema grave. Esto puede deberse a una enfermedad (como infección por el VIH) o a medicamentos que esté usando o que haya usado en el pasado (ver más adelante).
- Si está tomando **medicamentos que afectan al sistema inmunitario**, incluidos determinados medicamentos que se usan para el tratamiento de la EM. Estos medicamentos no pueden usarse con Tysabri. Si **padece cáncer** (a menos que se trate de un tipo de cáncer de piel llamado *carcinoma basocelular*).

Advertencias y Precauciones

Consulte a su médico si Tysabri es el tratamiento más adecuado para usted. Haga esto antes de empezar a utilizar este medicamento y cuando haya estado recibiéndolo durante más de dos años.

Posible infección cerebral (LMP)

Algunas personas que reciben este medicamento (menos de 1 de cada 100) han tenido una infección cerebral poco frecuente llamada LMP (*leucoencefalopatía multifocal progresiva*). La LMP puede provocar una discapacidad grave o la muerte

- Antes de comenzar el tratamiento, el médico realizará un **análisis de sangre a todos los pacientes** para detectar la infección por el virus JC. El virus JC es un virus común que normalmente no hace que esté enfermo. Sin embargo, la LMP está relacionada con un aumento del virus JC en el cerebro. La razón de este aumento en algunos pacientes tratados con Tysabri no está clara. Antes y durante el tratamiento, su médico le hará un análisis de sangre para comprobar si tiene anticuerpos contra el virus JC (anticuerpos anti-VJC), que son un signo de que se ha infectado por el virus JC.
- Su médico realizará una **exploración por resonancia magnética (RM)**, que se repetirá durante el tratamiento para descartar la LMP.
- **Los síntomas de la LMP** pueden ser similares a los de una recidiva de la EM (consulte la sección 4, *Posibles efectos adversos*). También puede presentar LMP hasta 6 meses después de suspender el tratamiento con Tysabri.
- **Informe a su médico lo antes posible** si nota que su EM está empeorando, si advierte algún síntoma nuevo mientras está en tratamiento con Tysabri o hasta 6 meses después.
- **Comuníquese a su pareja o cuidadores** qué deben tener en cuenta (consulte también la sección 4, *Posibles efectos adversos*). Algunos síntomas pueden ser difíciles de detectar por sí mismos, como cambios de humor o de comportamiento, confusión, dificultades del habla y de la comunicación. Si presenta alguno de ellos, **es posible que le tengan que realizar más pruebas**. Siga atento a los síntomas durante los 6 meses posteriores a la interrupción de Tysabri.
- Conserve la tarjeta de alerta al paciente que su médico le ha entregado. Incluye esta información. Muéstresela a su pareja o cuidadores.

Tres cosas pueden aumentar el riesgo de LMP con Tysabri. Si tiene dos o más de estos factores de riesgo, el riesgo aumenta aún más:

- **Si tiene anticuerpos anti- VJC** en la sangre. Son un signo de que el virus está en su organismo. Se le realizarán pruebas antes y durante el tratamiento con Tysabri.

- **Si está recibiendo un tratamiento prolongado** con Tysabri, especialmente si es durante más de 2 años.
- **Si ha tomado un medicamento conocido como *inmunodepresor***, que disminuye la actividad de su sistema inmunitario.

El virus JC causa también **otra afección**, denominada NCG por VJC (*neuronopatía de células granulares por virus JC*) que se ha producido en algunos pacientes que reciben tratamiento con Tysabri. Los síntomas de la NCG por VJC son similares a los síntomas de la LMP.

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

- Si todavía no tiene anticuerpos anti-VJC en la sangre.
- Si ha recibido tratamiento durante más de 2 años, si todavía tiene un nivel más bajo de anticuerpos anti-VJC en la sangre.

Si alguien presenta LMP

La LMP puede tratarse y el tratamiento con Tysabri se interrumpirá. Sin embargo, algunas personas **presentan una reacción** cuando Tysabri se elimina del organismo. Esta reacción (conocida como **SIRI** o *síndrome inflamatorio de reconstitución inmune*) puede hacer que su estado empeore, incluido un deterioro de la función cerebral.

Esté atento a otras infecciones

Algunas infecciones distintas de la LMP también pueden ser graves y pueden deberse a virus, bacterias y otras causas.

Informe al médico o enfermero inmediatamente si cree que tiene una infección (ver también sección 4, *Posibles efectos adversos*).

Cambios en el número de plaquetas en sangre

Natalizumab puede reducir el número de plaquetas en la sangre, las cuales son responsables de la coagulación. Esto puede dar lugar a un trastorno llamado trombocitopenia (ver sección 4) por el que puede que su sangre no se coagule lo suficientemente rápido como para detener el sangrado. Esto puede provocar la aparición de moretones, así como otros problemas más graves como sangrado excesivo. Informe a su médico inmediatamente si presenta moretones inexplicables, manchas rojas o moradas en la piel (llamadas petequias), sangrado por cortes en la piel que no se detiene o supura, sangrado prolongado de las encías o de la nariz, sangre en la orina o en las heces o sangrado en la parte blanca de los ojos.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Tysabri

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

- **No le deben** administrar este medicamento si actualmente está siendo tratado con medicamentos que afectan a su **sistema inmunitario**, incluidos determinados medicamentos para el tratamiento de la EM.
- Es posible que no pueda utilizar este medicamento si ha recibido **alguna vez** algún medicamento que afecta al sistema inmunitario.

Embarazo y Lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento

- **No utilice este medicamento si está embarazada**, a menos que lo haya conversado con su médico. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, debe informar inmediatamente a su médico.
- **No dé el pecho mientras esté usando Tysabri**. Su médico le ayudará a decidir si debe elegir dejar de dar el pecho o dejar de utilizar el medicamento. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Su médico tendrá en cuenta el riesgo para el bebé y el beneficio para la madre.

Conducción y uso de máquinas

Los mareos son un efecto adverso muy frecuente. Si experimenta este síntoma, no conduzca ni utilice máquinas.

Tysabri contiene sodio

Cada vial de este medicamento contiene 2,3 mmol (52 mg) de sodio. Tras la dilución antes del uso, el medicamento contiene 17,7 mmol (406 mg) de sodio por dosis. Debe tener esto en cuenta si está siguiendo una dieta baja en sodio.

3. Cómo se administra Tysabri

Tysabri infusión i.v. debe ser administrado al paciente por un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la EM. Su médico puede cambiarle directamente el tratamiento que recibe para tratar su EM por Tysabri si no se observa ningún problema asociado al tratamiento anterior.

- Su médico solicitará **análisis de sangre** para detectar anticuerpos anti-VJC y otros posibles problemas.
- Su médico realizará una **exploración por RM**, que se repetirá durante el tratamiento.
- **Para cambiar de algunos medicamentos para la EM**, su médico puede recomendarle que espere un cierto tiempo para asegurarse de que la mayor parte del medicamento anterior se haya eliminado de su organismo.
- La dosis recomendada para adultos es 300 mg una vez cada cuatro 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.
- Al final del prospecto se proporciona información sobre cómo preparar y administrar el medicamento destinada a los profesionales médicos o sanitarios.

Si interrumpe el tratamiento con Tysabri

Es importante la administración continua de Tysabri, especialmente durante los primeros meses de tratamiento. Es importante que continúe el tratamiento mientras usted y su médico decidan que le está ayudando. 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.

Comprobación de reacciones alérgicas

Algunos pacientes han presentado una reacción alérgica a este medicamento. Su médico comprobará si se producen reacciones alérgicas durante las inyecciones y durante 1 hora después. Ver también sección 4, *Posibles efectos adversos*.

Si olvidó usar 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 cuatro semanas.

¿Tysabri funcionará siempre?

En algunos pacientes que reciben Tysabri, las defensas naturales del organismo pueden impedir que el medicamento funcione correctamente con el tiempo a medida que el organismo produce anticuerpos contra el medicamento. Su médico puede decidir si este medicamento no le está funcionando correctamente a partir de su análisis de sangre e interrumpirá el tratamiento, si es necesario.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Tysabri, pregunte a su médico. Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento contenidas en este prospecto o las indicadas por su médico. En caso de duda, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

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

Informe a su médico o enfermero inmediatamente si observa alguno de los siguientes síntomas:

Signos de infección del cerebro

- 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 LMP*) o de la envoltura que lo recubre (*meningitis*).

Signos de otras infecciones graves:

- Fiebre inexplicable
- Diarrea grave
- Falta de aliento
- Mareo prolongado
- Dolor de cabeza
- Pérdida de peso
- Falta de energía
- Alteración de la visión
- Dolor o enrojecimiento de ojo(s)

Signos de reacción alérgica:

- Urticaria (*erupción con picor*)
- Hinchazón de la cara, labios o lengua
- Dificultad para respirar
- Dolor o molestias en el pecho

- Aumento o disminución de la presión arterial (su médico o enfermero lo advertirán si están controlando su presión sanguínea)

Es más probable que ocurran durante o poco después de la infusión

Signos de un posible problema hepático:

- Color amarillo de la piel o del blanco de los ojos
- Oscurecimiento poco habitual de la orina
- Prueba de la función hepática anormal.

Si experimenta alguno de los efectos adversos descritos anteriormente o si cree que tiene una infección **consulte a médico o enfermero inmediatamente.**

Muestre su tarjeta de alerta al paciente y este prospecto a cualquier médico o enfermero que le trate, no solo a su neurólogo.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 cada 10 personas):

- Infección urinaria
- Dolor de garganta y congestión o secreción nasal
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Sensación de malestar (*náuseas*)
- Dolor en las articulaciones
- Cansancio
- Mareos, sensación de malestar (*náuseas*), picazón y escalofríos durante o poco después de la infusión

Frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 personas):

- Anemia (disminución del número de glóbulos rojos que puede hacer que su piel esté pálida y que se sienta sin aliento o falta de energía)
- Alergia (*hipersensibilidad*)
- Escalofríos
- Urticaria (*erupción con picor*)
- Vómitos
- Fiebre
- Dificultad para respirar (*disnea*)
- Enrojecimiento de la cara o el cuerpo (*rubor*)
- Infecciones por el virus del herpes
- Molestia alrededor del lugar donde le administraron la infusión. Puede presentar moretones, enrojecimiento, dolor, picazón o hinchazón

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Alergia grave (*reacción anafiláctica*)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
- Trastorno inflamatorio tras la suspensión del medicamento
- Hinchazón de la cara
- Aumento de la cantidad de glóbulos blancos (*eosinofilia*)
- Reducción del número de plaquetas
- Formación de moretones con facilidad (púrpura)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1,000 personas):

- Infección por el virus del herpes en el ojo
- 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)
- Hinchazón intensa debajo de la piel
- Niveles altos de bilirrubina en sangre (*hiperbilirrubinemia*) que pueden causar síntomas como coloración amarillenta de los ojos o la piel, fiebre y cansancio

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Infecciones poco frecuentes (las llamadas “*infecciones oportunistas*”)
- Daño en el hígado

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

También encontrará esta información en la Tarjeta de Alerta para el Paciente que su médico le ha entregado.

Si tiene algún efecto secundario, consulte a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario directamente al *Centro de Atención a Pacientes con Esclerosis Múltiple* (Programa *ACOMPañAR*) al número de teléfono: 0800-122-0304.

Además, en caso de cualquier inconveniente con el producto, usted puede reportarlo a través del sistema nacional de notificación, completando el formulario que se encuentra en la página de internet de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamando a ANMAT responde 0800-333-1234. Al reportar efectos secundarios, usted puede proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento

5. Conservación de Tysabri

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

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.

Vial no abierto:

Conservar en heladera.

No congelar.

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

Solución diluida:

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

No utilice este medicamento si observa partículas o cambios de color en el líquido.

6. Contenido del envase e información adicional**Composición de Tysabri**

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

Los demás componentes son:

Fosfato monobásico de sodio monohidrato

Fosfato dibásico de sodio heptahidrato Cloruro de sodio (ver sección 2 “Tysabri contiene sodio”),

Polisorbato 80 (E433)

Agua para preparaciones inyectables

Aspecto de Tysabri y contenido del envase

Tysabri es un líquido transparente incoloro o ligeramente turbio.

Cada envase de cartón contiene un vial de vidrio.

CONTENIDO DEL ENVASE

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**PRODUCTO MEDICINAL AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°: 55.340**

Nombre del Director Técnico: María Natalia Riesco, Farmacéutica

Fabricado 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 de la última revisión: 03/12/2021 /..... /

Consultas: Centro de Cuidados para Pacientes con Esclerosis Múltiple (Programa ACOMPAÑAR) Línea telefónica: 0800 122 0304

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

1. Inspeccione el vial de Tysabri para comprobar la ausencia de partículas antes de la dilución y administración. Si se observan partículas o si el líquido no es incoloro y transparente o ligeramente opalescente, no debe usarse el vial.
2. Use una técnica aséptica para preparar el medicamento. Retire la cápsula levadiza del vial. Inserte la aguja de la jeringa en el vial, a través del centro del tapón, y retire 15 ml de concentrado para solución para infusión.
3. Añada los 15 ml de concentrado para solución para infusión a 100 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%). Suavemente invierta la solución de a fin de que se mezcle por completo. No agitar.
4. Tysabri no debe mezclarse con otros medicamentos ni diluyentes.
5. Inspeccione visualmente el medicamento diluido para comprobar la ausencia de partículas o cambios de color antes de la administración. El producto diluido no debe usarse si se observan partículas extrañas o cambios de color.
6. El medicamento diluido debe usarse lo antes posible y en un plazo máximo de 8 horas tras la dilución. Si el medicamento diluido se conserva entre 2°C y 8°C (no congelar), debe dejarse que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la infusión.
7. La solución diluida está prevista para su infusión por vía intravenosa durante 1 hora, a una velocidad aproximada de 2 ml por minuto.
8. Una vez finalizada la infusión, los tubos de infusión intravenosa se lavan con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%)
9. Los viales son para un solo uso.
10. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se debe realizar de acuerdo con la normativa local.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE 1-47-2002-000368-22-8

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.22 12:17:24 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.22 12:17:24 -03:00