



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 4767

BUENOS AIRES, 14 AGO 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007427-12-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;

Y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TYSABRI / NATALIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION INTRAVENOSA, NATALIZUMAB 300 mg por vial concentrado de 15 ml (20 mg/ml), aprobada por Certificado N° 55.340.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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

if



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 4767

Que a fojas 213 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TYSABRI / NATALIZUMAB, aprobada por Certificado N° 55.340 y Disposición N° 0191/10, propiedad de la firma BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L., cuyos textos constan de fojas 71 a 115.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0191/10 los prospectos autorizados por las fojas 71 a 85, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.340 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **4767**

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007427-12-7

DISPOSICION N° **4767**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js





"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4767**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.340 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TYSABRI / NATALIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION INTRAVENOSA, NATALIZUMAB 300 mg por vial concentrado de 15 ml (20 mg/ml).-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0191/10.-
Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004489-09-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0633/12.-	Prospectos de fs. 71 a 115, corresponde desglosar de fs. 71 a 85.-

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L., Titular del Certificado de Autorización N° 55.340 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....14 AGO 2012.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-007427-12-7

DISPOSICIÓN N° **4767**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4767



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

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICION

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

Principio Activo

Natalizumab 20 mg/ml

Excipientes

Fosfato monobásico de sodio monohidratado 1,13 mg/ml

Fosfato dibásico de sodio heptahidratado 0,48 mg/ml

Cloruro sódico 8,2 mg/ml

Polisorbato 80 (E433) 0,2 mg/ml

Agua para inyectables 983 mg/ml

ACCION TERAPEUTICA

Agente inmunosupresor selectivo

INDICACIONES TERAPEUTICAS

TYSABRI está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en la esclerosis múltiple remitente recidivante para evitar recidivas y retrasar la evolución de la discapacidad. Por consideraciones de seguridad el tratamiento esta limitado a los siguientes grupos de pacientes:

Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta. Estos pacientes pueden definirse como aquellos que no han mostrado una respuesta positiva a un tratamiento completo y adecuado (normalmente por lo menos un año de tratamiento) con interferón beta. Los pacientes tienen que haber tenido por lo menos 1 recaída durante el año anterior mientras se encontraban bajo tratamiento, y por lo menos haber tenido 9 lesiones hiperintensas en T-2 por resonancia magnética del cerebro o por lo menos 1 lesión aumentada de gadolinio. Alguien "Sin Respuesta" puede también definirse como un paciente con recaídas sin cambios o aumentadas en promedio o recaídas severas repetitivas, comparadas con años anteriores.

Pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante grave de evolución rápida definidas por 2 o más recaídas que lo incapaciten en un periodo de 1 año, y con 1 o más lesiones aumentadas de gadolinio por resonancia magnética del cerebro o un aumento significativo en las lesiones T2 comparadas con resonancias magnéticas realizadas recientemente.

CARACTERISTICAS-PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Agente inmunosupresor selectivo, código ATC: L04AA23.

Propiedades Farmacodinámicas

El natalizumab es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión y se une a la sub-unidad alfa-4 de las integrinas humanas, profusamente expresada en la superficie de todos los leucocitos a excepción de los neutrófilos. En particular, el natalizumab se une a la integrina alfa-4-beta-1, bloqueando la interacción con su receptor análogo, la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1), y a los ligandos osteopontina y segmento de conexión 1 (CS-1), un dominio alternativamente dividido de la fibronectina.

Biogen Idec Argentina SRL

UMBERTO STEFANUTTI
DIRECTOR

BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L.

M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA

El natalizumab bloquea la interacción de la integrina alfa-4-beta-7 con la molécula de adhesión celular de adresina 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 alfa-4-beta-1 y sus dianas representa un componente importante de la inflamación patológica del encéfalo y la alteración de dicha interacción conduce a una disminución de la inflamación. En condiciones normales, la VCAM-1 no se expresa en el parénquima del encéfalo. Sin embargo, en presencia de citoquinas pro-inflamatorias, se sobre activa la VCAM-1 de las células endoteliales, y posiblemente de las células gliales, cerca de los focos de inflamación. En la aparición de la inflamación del sistema nervioso central (SNC) en la EM, la interacción de alfa-4-beta-1 con la VCAM-1, el CS-1 y la osteopontina constituyen el mecanismo de mediación de la migración y la firme adhesión de los leucocitos al parénquima encefálico y puede perpetuar la cascada inflamatoria en el tejido del SNC. El bloqueo de las interacciones moleculares de alfa-4-beta-1 con sus dianas reduce la actividad inflamatoria presente en el encéfalo en la EM e inhibe el reclutamiento de nuevas células inmunes y su migración al tejido inflamado, reduciendo así la formación o la extensión de lesiones de EM.

Eficacia Clínica

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

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

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

Biogen Idec Argentina SRL

UMBERTO STEFANUTTI
DIRECTOR

BIOMEN IDEC ARGENTINA S.R.L.

M. NATALIA TESCO
DIRECTORA TÉCNICA

años, mediana (intervalo)		
Recidivas en los últimos 12 meses, mediana (intervalo)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS basal, mediana (intervalo)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
RESULTADOS		
Tasa anual de recidiva		
Al cabo de un año (criterio principal)	0,805	0,261
Después de dos años	0,733	0,235
Un años	Cociente de tasas 0,33 IC95% 0,26 ; 0,41	
Dos años	Cociente de tasas 0,32 IC95% 0,26 ; 0,40	
Libres de recidivas		
Después de un años	53%	76%
Después de dos años	41%	67%
Discapacidad		
Proporción que progresaron ¹ (confirmación de 12 semanas; resultado principal)	29%	17%
	Cociente de riesgo 0,58, IC95% 0,43; 0,73, p< 0,001	

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

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

Propiedades Farmacocinéticas

Tras la administración repetida por vía intravenosa de una dosis de 300 mg de natalizumab a pacientes con EM, la concentración sérica máxima media observada fue 110 ± 52 μ g/ml. La media de las concentraciones promedio de natalizumab en el estado de equilibrio durante el periodo de administración

Biogen Idec Argentina SRL

UMBERTO STEFANUTTI
DIRECTOR

BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L.

M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA

osciló entre 23 µg/ml y 29 µg/ml. El tiempo previsto hasta alcanzar el estado de equilibrio fue de aproximadamente 36 semanas.

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

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

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

POSOLOGIA- FORMA DE ADMINISTRACION

Vía intravenosa. No agitar. Diluir antes de la infusión.

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

Dichos centros deberán tener un fácil acceso a un servicio de resonancia magnética y contar con la logística necesaria para el envío de muestras a centros de realización de PCR para la detección de virus JC en líquido cefalo-raquídeo

Los pacientes tratados con TYSABRI deben recibir la tarjeta de alerta para el paciente y se les debe informar sobre los riesgos que puede ocasionar el Tysabri. Luego de transcurridos 2 años de tratamiento, el paciente debe ser informado sobre los riesgos Tysabri, especialmente sobre el riesgo aumentado de contraer LMP, y tanto este como las personas que los cuidan deben ser instruidos sobre los primeros síntomas de LMP.

Deben encontrarse disponibles los accesos a una IRM así como recursos para el manejo de reacciones de hipersensibilidad.

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

TYSABRI no debe administrarse mediante inyección en bolo.

Los pacientes pueden cambiar directamente el tratamiento con beta interferon o glatiramer acetato a natalizumab siempre que no existan síntomas relevantes de anomalías relacionadas al tratamiento como por ejemplo neutropenia. Si existen anomalías relacionadas al tratamiento, estas deben volver a la normalidad antes de iniciar un tratamiento con natalizumab.

Algunos pacientes pueden haber estado expuestos a medicamentos inmunosupresores (tales como mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina). Estos medicamentos pueden ocasionar una inmunosupresión prolongada, incluso después de suspender la administración. Por consiguiente el médico debe confirmar que estos pacientes no presentan inmunosupresión antes de iniciar el tratamiento con TYSABRI.

Biogen Idec Argentina SRL

UMBERTO STEFANUTTI
DIRECTOR

BIOTEC ARGENTINA S.R.L.

M. NATALIA PESCO
DIRECTORA TECNICA

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

La continuidad del tratamiento después de dicho período de tiempo debe considerarse solo después de volver a evaluar los posibles efectos riesgo-beneficio.

Adultos:

TYSABRI 300 mg administrado por infusión intravenosa cada 4 semanas.

Ancianos:

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

Población Pediátrica:

Esta contraindicado el uso de TYSABRI en pacientes menores de 18 años de edad.

Insuficiencia renal y hepática:

No se han llevado a cabo estudios para examinar los efectos en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Los mecanismos de eliminación y los resultados farmacocinéticos sobre la población sugieren que no son necesarios ajustes en la dosis para pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Readministración:

No se ha establecido la eficacia de su readministración.

Esta información esta destinada únicamente a médicos o profesionales el sector sanitario

Instrucciones de uso:

1. Inspeccione el vial de TYSABRI para comprobar la ausencia de partículas antes de la dilución y la administración. Si se observan partículas o si el líquido no es incoloro y transparente o ligeramente opalescente, no debe usarse el vial.
2. Use una técnica aséptica para preparar TYSABRI solución para infusión intravenosa (IV). Retire la tapa *flip-off* del vial. Inserte la aguja de la jeringa en el vial, a través del centro del tapón, y succione 15 ml de concentrado para solución para infusión.
3. 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 de TYSABRI para que se mezcle completamente. No agite.
4. TYSABRI no se debe mezclar con otros fármacos ni diluyentes.
5. Inspeccione visualmente el producto diluido para comprobar la ausencia de partículas o cambios de color antes de la administración. El producto diluido no debe usarse si se observa decoloración o partículas extrañas.
6. 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.
7. La solución diluida está lista para ser administrada por vía intravenosa durante 1 hora, a una velocidad aproximada de 2 ml/minuto.
8. Una vez finalizada la infusión, los tubos de infusión intravenosa se lavan con solución inyectable de cloruro sódico 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 este, se realizará de acuerdo con la legislación local.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al natalizumab o a alguno de los excipientes.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunodepresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos, como mitoxantrona o ciclofosfamida).

Biogen Idec Argentina SRL

46
UMBERTO STEFANUTTI
DIRECTOR

BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L.

M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA

Combinación con interferones beta o con acetato de glatirámico.
Neoplasias malignas activas conocidas, excepto en pacientes con carcinoma basocelular de la piel.
Niños menores de 18 años.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

El uso de TYSABRI se ha asociado a un incremento del riesgo de LMP, una infección oportunista causada por un virus JC que puede ser mortal o producir discapacidad grave. El riesgo de LMP aumenta con la duración del tratamiento, especialmente a partir de los 2 años. Se tiene una experiencia limitada en pacientes tratados con

TYSABRI durante más de 3 años, por lo que en la actualidad no se puede estimar el riesgo de LMP en esos casos. El riesgo de LMP aumenta también en pacientes que han recibido tratamiento con un inmunodepresor antes de la administración de TYSABRI. Este riesgo mayor parece ser independiente de la duración del tratamiento con TYSABRI. Debido al aumento del riesgo de LMP, los beneficios y riesgos del tratamiento con TYSABRI deben ser reconsiderados en cada caso por el médico especialista y el paciente.

Dado que el riesgo de LMP, TYSABRI esta disponible sólo a través de un programa de distribución especial restringida denominado Programa de Manejo de Riesgo de TYSABRI. Bajo este programa, sólo los prescriptores, centros de infusión y farmacias asociadas a los centro de infusión registrados en este programa de Manejo de Riesgo, pueden prescribir, distribuir e infundir TYSABRI.

Debido al aumento del riesgo de LMP, los beneficios y riesgos del tratamiento con TYSABRI deben ser reconsiderados en cada caso por el médico especialista y el paciente.

Los pacientes deben recibir instrucciones junto a las personas que los cuidan sobre los signos y síntomas precoces de la LMP.

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

- La duración del tratamiento, especialmente de más de 2 años. No existe suficiente experiencia con pacientes que han recibido más de 4 años de tratamiento con TYSABRI, y es por eso que no se puede estimar el riesgo de LMP en estos pacientes.
- Tratamiento con inmunosupresor antes de la administración de TYSABRI.
- La presencia de anticuerpos contra el virus JC en el suero del paciente.

El estado de anticuerpos anti-JCV identifica los distintos niveles de riesgo de padecer LMP en pacientes tratados con TYSABRI. Los pacientes con anticuerpos anti-JCV positivos tienen mayor riesgo de padecer LMP comparado a los pacientes con anticuerpos anti-JCV negativos. Los pacientes con los tres factores de riesgo de LMP (es decir, han sido tratados con TYSABRI por más de 2 años, han recibido anteriormente terapia inmunosupresora y con anticuerpos anti-JCV positivos) tienen el riesgo más alto de padecer LMP, aproximadamente 9 en 1.000 pacientes tratados. Antes de continuar con el tratamiento luego de 2 años, se les debe informar a los pacientes sobre este mayor riesgo de desarrollar LMP.

Para recibir información de apoyo durante o antes del tratamiento con TYSABRI, se realizan pruebas de anticuerpos anti-JVC para la estratificación del riesgo.

Después de dos años de tratamiento, los pacientes deben ser informados nuevamente sobre los riesgos de TYSABRI, especialmente del mayor riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), y recibir instrucciones junto a las personas que los cuidan sobre los signos y síntomas precoces de la LMP.

Antes de iniciar el tratamiento con TYSABRI se debe disponer de una imagen reciente (normalmente de menos de 3 meses) de resonancia magnética como referencia y repetir la resonancia una vez al año para actualizar dicha referencia. Debe vigilarse a los pacientes a intervalos regulares durante todo el tratamiento para detectar cualquier aparición o empeoramiento de signos o síntomas neurológicos que pudieran ser indicativos de LMP.

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

El médico deberá evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica y, si es así, si estos síntomas son típicos de la EM o posibles indicativos de LMP. Si existen dudas, deberá considerarse la posibilidad de realizar nuevas pruebas, tales como un estudio de resonancia

Biogen Idec Argentina SRL

UMBERTO STEFANUTTI
DIRECTOR

BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L.

M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA

magnética, preferiblemente con contraste (en comparación con el estudio 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 (si es necesario, repitiendo el examen clínico, las imágenes y/o los análisis, si persisten las sospechas clínicas) podrá reanudarse la administración de natalizumab.

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

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

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

LMP y SIRI (Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica)

El SIRI ocurre en casi todos los pacientes con LMP que reciben TYSABRI tras la interrupción de la administración de TYSABRI. En casi todos los casos el SIRI ocurre luego de la plasmaféresis realizada para eliminar el TYSABRI de la circulación. Se presenta como un empeoramiento clínico del paciente tras la plasmaféresis (y en algunos casos después de una aparente recuperación inicial) que puede originar complicaciones neurológicas graves o a la muerte y a veces se asocia con cambios característicos en las imágenes de resonancia.

La discontinuación del tratamiento con TYSABRI no se ha asociado con SIRI en pacientes que no presentaron LMP.

El SIRI se ha reportado en pacientes con LMP tratados con TYSABRI, desde unos días hasta varias semanas después de realizada la plasmaféresis. Por lo tanto, los pacientes deben mantenerse bajo observación tras la plasmaféresis para detectar la aparición del SIRI, y deben recibir el tratamiento adecuado para la inflamación asociada con la reconstitución inmunológica y la recuperación de la LMP

Otras Infecciones Oportunistas:

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

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

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

Guía Educativa

Todos los médicos que tengan intención de prescribir TYSABRI deben conocer bien el documento Información para el médico y Directivas para el manejo de pacientes.

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

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

Hipersensibilidad

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

Biogen Idec Argentina SRL

UMBERTO STEFANUTTI
DIRECTOR

BIAGEN IDEC ARGENTINA S.R.L.

M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA

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

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

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

Tratamiento concomitante o previo con inmunosupresores

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

Los pacientes con antecedentes de tratamiento con fármacos inmunodepresores, incluyendo la ciclofosfamida y la mitoxantrona, pueden experimentar una inmunosupresión prolongada y tienen un riesgo mayor de LMP. 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 con TYSABRI.

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

Inmunogenicidad

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

Puesto que los pacientes que han recibido una breve exposición inicial a TYSABRI y que después han permanecido durante un periodo prolongado sin tratamiento tienen un mayor riesgo de 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 6 semanas, el tratamiento no se debe reanudar.

Hepatotoxicidad

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

Interrupción del Tratamiento con TYSABRI

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Biogen Idec Argentina SRL


UMBERTO STEFANUTTI
DIRECTOR

BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L.


M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

TYSABRI está contraindicado en combinación con interferones-beta o glatiramer acetato (ver contraindicaciones).

Inmunizaciones

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

Embarazo

No existe información suficiente sobre el uso de natalizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales mostraron una toxicidad en la reproducción. El riesgo potencial en humanos se desconoce.

El natalizumab no debe utilizarse durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera un tratamiento con TYSABRI.

Lactancia

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

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 de conducir o utilizar maquinarias

Basándose en el mecanismo de acción farmacológico del natalizumab, la influencia de TYSABRI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante

REACCIONES ADVERSAS

En ensayos controlados con placebo en 1.617 pacientes con EM tratados con natalizumab durante un máximo de 2 años (placebo: 1.135), se produjeron acontecimientos adversos que motivaron la retirada del tratamiento en el 5,8% de los pacientes tratados con natalizumab (placebo: 4,8%). Durante el periodo de 2 años que duraron los ensayos, el 43,5% de los pacientes tratados con natalizumab comunicó reacciones farmacológicas adversas (placebo: 39,6%)¹. Las reacciones adversas que fueron identificadas con mayor frecuencia en ensayos controlados con placebo en pacientes con esclerosis múltiple que recibían la dosis recomendada de natalizumab, fueron mareos, urticaria y rigidez asociados a las perfusiones. A continuación se muestran las reacciones farmacológicas adversas comunicadas con natalizumab con una incidencia un 0,5% superior a la comunicada con placebo. Las reacciones se comunican usando los términos recomendados en la clasificación primaria de órganos y sistemas MedDRA. Las frecuencias se definen como sigue:

Frecuentes (= 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (= 1/1.000 a < 1/100).

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

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes Cefaleas
Mareos

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes Vómitos
Náuseas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes Artralgia

Infecciones e infestaciones

Frecuentes Infección del tracto urinario

Biogen Idec Argentina SRL


UMBERTO STEFANUTTI
DIRECTOR

BIAGEN IDEC ARGENTINA S.R.L.


M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA

Nasofaringitis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes Temblores
 Fiebre
 Fatiga

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes Urticaria
 Poco frecuentes Hipersensibilidad

Reacciones a la infusión

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

Reacciones de Hipersensibilidad

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

Inmunogenicidad

En el 10% de los pacientes se detectaron anticuerpos antinatalizumab en los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años. Aproximadamente en un 6% de los pacientes se desarrollaron anticuerpos anti-natalizumab persistentes (un análisis con resultado positivo, reproducible en un nuevo análisis tras un intervalo de 6 semanas como mínimo). Se detectaron anticuerpos en sólo una ocasión en otro 4% de los pacientes. La persistencia de los anticuerpos se asoció a una disminución considerable de la eficacia de TYSABRI y a un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Otras reacciones asociadas a la infusión fueron temblores, náuseas, vómitos y urticarias.

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. 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 descrito casos, graves incluyendo un caso mortal de encefalitis herpética.

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 comunicaron casos de LMP. La LMP suele provocar una discapacidad grave o la muerte. En los ensayos clínicos fundamentales se produjeron dos casos, incluida una muerte, en pacientes con EM que llevaban recibiendo tratamiento concomitante con interferón beta-1a durante más

Biogen Idec Argentina SRL


 UMBERTO STEFANUTTI
 DIRECTOR

BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L.


 M. NATALIA RIESCO
 DIRECTORA TÉCNICA

de 2 años. En otro ensayo, un paciente con enfermedad de Crohn, con antecedentes de tratamientos inmunodepresores prolongados y linfopenia asociada, también presentó LMP y falleció. Se han notificado casos de LMP en pacientes tratados con TYSABRI en monoterapia durante el periodo post-comercialización.

Efectos Hepáticos

Se han notificado casos espontáneos de lesiones hepáticas graves, aumento de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia durante la fase posterior a la comercialización.

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.

Efectos en las pruebas de laboratorio

El tratamiento con TYSABRI se asoció a aumentos de los números de linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y eritrocitos nucleados circulantes. No se observaron aumentos del número de neutrófilos. Los incrementos de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos con respecto a los valores basales variaron entre el 35% y el 140% para los tipos de células individuales, aunque los recuentos celulares medios se mantuvieron dentro de los límites normales. Durante el tratamiento con TYSABRI se observaron pequeñas reducciones de la concentración de hemoglobina (reducción media de 0,6 g/dl), del hematocrito (reducción media del 2%) y del número de eritrocitos (reducción media de $0,1 \times 10^6/l$). 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 de TYSABRI, y los cambios no se asociaron a síntomas clínicos.

SOBREDOSIFICACION

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

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

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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TYSABRI 300 mg solución para infusión intravenosa

Natalizumab

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

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

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

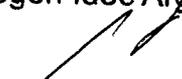
Información adicional

1. QUÉ ES TYSABRI Y PARA QUE SE UTILIZA

TYSABRI se utiliza para tratar la esclerosis múltiple (EM)

Los síntomas de la EM pueden variar de un paciente a otro; es posible que usted experimente algunos o ninguno. Los síntomas son, entre otros, los siguientes: problemas para caminar, hormigueo en la cara, los

Biogen Idec Argentina SRL


 UMBERTO STEFANUTTI
 DIRECTOR

BIAGEN IDECA ARGENTINA S.R.L.


 M. NATALIA FRESCO
 DIRECTORA TECNICA

brazos o las piernas, problemas de visión, cansancio, sensación de inestabilidad o mareo, problemas vesicales e intestinales, dificultad para pensar y concentrarse, depresión, dolor agudo o crónico, problemas sexuales y rigidez y espasmos musculares. Cuando los síntomas se recrudecen, se denomina recidiva (también exacerbación o brote). Cuando se produce una recidiva, es posible que advierta los síntomas súbitamente, en el plazo de unas horas, o con una progresión lenta durante varios días. Los síntomas generalmente mejoran de forma gradual (esto se denomina remisión).

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

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

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

2. ANTES DE USAR TYSABRI

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

No utilice TYSABRI

- Si es alérgico (hipersensible) al natalizumab o a cualquiera de los demás componentes de TYSABRI
- Si su médico le ha dicho que padece leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una enfermedad rara del cerebro
- Si su médico le ha dicho que tiene un problema grave del sistema inmunitario (por ejemplo, debido a una enfermedad como leucemia o infección por el VIH, o por medicamentos que esté usando o que haya usado).
- Si está tomando medicamentos que no pueden usarse con TYSABRI.
- Si padece cáncer (a menos que se trate de un tipo de cáncer de piel llamado carcinoma basocelular).
- Si tiene menos de 18 años de edad.
-

Tenga especial precaución con TYSABRI

Existen casos de una infección cerebral rara, llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que se ha producido en pacientes que han recibido TYSABRI. La LMP puede provocar una discapacidad grave o la muerte. El riesgo de LMP aumenta con la duración del tratamiento, especialmente si ha estado en tratamiento más de dos años. No se sabe si el riesgo de LMP sigue aumentando, se mantiene igual o disminuye al cabo de tres años de tratamiento con TYSABRI. El riesgo de LMP también aumenta si ha tomado con anterioridad algún medicamento que debilite el sistema inmunitario. Los pacientes con LMP tienen probabilidades de sufrir una reacción llamada SIRI (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica) después de recibir tratamiento para la LMP, cuando se elimina TYSABRI de su organismo. El SIRI puede hacer que su estado empeore, incluido un deterioro de la función cerebral.

Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de una recidiva de la EM (p. ej. debilidad o cambios visuales). Por consiguiente, si cree que su EM está empeorando o si advierte síntomas nuevos, es muy importante que informe a su médico lo antes posible.

Hable con su pareja y/o con las personas que lo cuidan e infórmeles acerca de su tratamiento. Podrían surgir síntomas que podría usted no advertir por sí mismo, tales como cambios de humor o de comportamiento, pérdidas de memoria, dificultades del habla y de la comunicación, que su médico podría tener que investigar con más detenimiento para descartar una LMP.

Encontrará también esta información en la tarjeta de alerta al paciente que su médico le ha entregado. Es importante que conserve esta tarjeta de alerta y la muestre a su pareja y/o a las personas que lo cuidan.

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

Biogen Idec Argentina SRL


 UMBERTO STEFANUTTI
 DIRECTOR

BIAGEN IDEC ARGENTINA S.R.L.


 M. NATALIA TESCO
 DIRECTORA TECNICA

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

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Es posible que no pueda utilizar TYSABRI al mismo tiempo que otros medicamentos que afectan al sistema inmunitario.

Embarazo y lactancia

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

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

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

Conducción y uso de máquinas

No es de esperar que TYSABRI influya en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si está preocupado, hable con su médico.

3. CÓMO USAR TYSABRI

TYSABRI le será preparado y administrado por un médico

Al final del prospecto se proporciona información sobre cómo preparar y administrar TYSABRI destinada a los profesionales médicos o sanitarios.

La dosis para adultos es de 300 mg una vez cada 4 semanas.

TYSABRI debe diluirse antes de que se le administre. Se administra mediante un gotero en el interior de una vena (por infusión intravenosa), normalmente en el brazo. La administración requiere aproximadamente 1 hora.

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

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

Si olvidó su dosis de TYSABRI

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

Si tiene cualquier otra duda sobre TYSABRI, pregunte a su médico.

4. CONSERVACION DE TYSABRI

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

Vial no abierto:

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

No congelar.

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

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

Solución diluida:

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

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

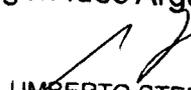
5. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

Biogen Idec Argentina SRL


 UMBERTO STEFANUTTI
 DIRECTOR

BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L.


 M. NATALIA HIESCO
 DIRECTORA TÉCNICA

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

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

Signos de posibles problemas hepáticos:

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

TYSABRI puede presentar otros efectos secundarios.

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

Reacciones adversas frecuentes que pueden ocurrir en menos de 10 de cada 100 pacientes:

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

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

- Alergia severa (hipersensibilidad)

Reacciones adversas poco frecuentes que pueden ocurrir en 1 de cada 1000 pacientes

- Infecciones poco comunes (las denominadas "infecciones oportunistas")
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección cerebral rara

Qué hacer si la EM empeora o advierte síntomas nuevos

Existen informes sobre una infección cerebral rara, llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que se ha desarrollado en pacientes que han recibido TYSABRI. La LMP suele provocar una discapacidad grave o la muerte.

Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de una recidiva de la EM.

- Por consiguiente, si cree que su EM está empeorando o si advierte síntomas nuevos, es importante que informe a su médico lo antes posible
- Discuta su tratamiento con su pareja y/o las personas que lo cuidan. Podrían ver nuevos síntomas que usted podría no advertir, tales como cambios de humor o de comportamiento, pérdidas de memoria, dificultades del habla y de la comunicación, que su médico podría tener que investigar con más detenimiento para descartar una LMP
- Muestre la tarjeta de alerta y este prospecto a todos los médicos que participen en su tratamiento, no sólo a su neurólogo

Pueden producirse infecciones graves con TYSABRI. Los síntomas de infecciones incluyen:

- una fiebre inexplicable
- diarrea grave
- falta de aire
- mareo prolongado
- dolor de cabeza
- rigidez del cuello
- pérdida de peso
- falta de energía

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

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

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

Biogen Idec Argentina SRL

UMBERTO STEFANUTTI
DIRECTOR

BIAGEN IDEC ARGENTINA S.R.L.

M. NATALIA FIASCO
DIRECTORA TÉCNICA

4767



TYSABRI, será siempre efectivo?

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

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de TYSABRI

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

Los otros ingredientes son:

Fosfato monobásico de sodio monohidrato

Fosfato dibásico de sodio heptahidrato

Cloruro sódico

Polisorbato 80 (E433)

Agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

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

TYSABRI debe diluirse antes de que le sea administrado.

PRESENTACION

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

CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Solución diluida

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

Precauciones Especiales de Conservación

Concentrado

Conservar en heladera (2°C – 8°C)

No congelar

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 55.340

Nombre del Director Técnico: María Natalia Riesco, Farmacéutica

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

Importado y Distribuido por:

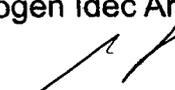
BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L. – Av Libertador 352 – Piso 7

(B1638BHF) Vicente López – Buenos Aires

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

Fecha ultima revisión: / /

Biogen Idec Argentina SRL


UMBERTO STEFANUTTI
DIRECTOR

BIOGEN IDEC ARGENTINA S.R.L.


M. NATALIA RIESCO
DIRECTORA TÉCNICA