



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-8999-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 3 de Diciembre de 2021

Referencia: 1-47-2002-000453-21-3

VISTO el EX-1-47-2002-000453-21-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA, y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L solicita la autorización de nuevos prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TYSABRI / NATALIZUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobado por Certificado N° 55.340.

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

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 Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

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 el Decreto Nro. 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 la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L los nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TYSABRI / NATALIZUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobado por Certificado N° 55.340.

ARTÍCULO 2º. - Acéptase el texto de Prospecto que consta en el Anexo IF-2021-107753453-APN-DECBR #ANMAT.

ARTÍCULO 3º. - Acéptase el texto de Información para el Paciente que consta en el Anexo IF-2021-107753097-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4º- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los prospectos e información para el paciente; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-1-47-2002-000453-21-3

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.12.03 17:21:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.03 17:21:44 -03:00

PROSPECTO
TYSABRI
NATALIZUMAB 300 MG
Solución inyectable para uso intravenoso

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICIÓN

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente Inmunosupresor Selectivo

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

- Pacientes con una elevada actividad de la enfermedad 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 periodos de lavado ver secciones Advertencias y Precauciones y Propiedades Farmacodinámicas).

O

- Pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante severa de rápida evolución definida por 2 o más recaídas que lo incapaciten en un periodo de un 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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapéutico: Agente Inmunosupresor Selectivo, Código ATC: L04AA23.

Efectos Farmacodinámicos

Natalizumab es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión y se une a la 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 adreína mucosal 1 (MadCAM-1). La alteración de estas

Página 1 de 27

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 señales 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 2:1, de TYSABRI 300 mg (n = 627) o placebo (n = 315) cada 4 semanas, hasta un total de 30 perfusiones. 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, años, mediana (intervalo)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Recidivas en los últimos 12 meses, mediana (intervalo)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS basal, mediana (intervalo)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
RESULTADOS		
Tasa anual de recidiva		
Al cabo de un año (criterio principal)	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 recidivas		
Después de un año	53%	76%
Después de dos años	41%	67%
Discapacidad		
Proporción que progresaron ¹ (confirmación de 12 semanas; resultado principal)	29%	17%
	Cociente de riesgo 0,58, IC95% 0,43; 0,73, p< 0,001	
Proporción que progresaron ¹ (confirmación de 24 semanas)	23%	11%
	Cociente de riesgo 0,46, IC95% 0,33; 0,64, p< 0,001	
RM (0-2 años)		
Mediana del % de cambio del volumen de las lesiones hiperintensas en T2	+8,8%	-9,4% (p<0,001)
Número medio de lesiones nuevas o nuevamente crecientes hiperintensas en T2	11,0	1,9 (p<0,001)
Número medio de lesiones hipointensas en T1	4,6	1,1 (p<0,001)
Número medio de lesiones realizadas con Gd	1,2	0,1 (p<0,001)
¹ La progresión de la discapacidad se definió como un aumento de al menos 1,0 punto de la EDSS desde una EDSS basal >= 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.

Los resultados de análisis interinos (hasta mayo 2015) provenientes del Programa Observacional de TYSABRI (TOP), un estudio fase 4, multicéntrico, de un solo grupo

(n=5770), demostró que los pacientes que cambiaban de interferón beta (n=3255) o acetato de glatiramer (n=1384) a TYSABI mostraron una disminución significativa y sostenida en el promedio de recaída anualizado ($p < 0.0001$). Los puntajes medios de EDSS se mantuvieron estables durante más de 5 años. Consistentemente con los resultados de eficacia observados para los pacientes que cambiaban de beta interferón o acetato de glatiramer a TYSABRI, para los pacientes que cambiaban de fingolimod (n=147) TYSABRI, se observó una disminución promedio de recaída anualizado (PRA), el cual se mantuvo estable durante más de 2 años, y los puntajes medios de EDSS se mantuvieron similares desde el inicio hasta el Año 2. El limitado tamaño de la muestra y la corta duración de la exposición de TYSABRI para este sub-grupo de pacientes deberán tenerse en cuenta al momento de interpretar estos datos.

Se llevó a cabo un meta-análisis post-comercialización usando datos de 621 pacientes pediátricos con EM tratados con TYSABRI (edad media 17 años, el promedio fue 7-18 años, 91% de edad ≥ 14 años). Dentro de este análisis, un limitado sub-grupo de pacientes con datos disponibles antes del tratamiento (158 de los 621 pacientes) demostraron una reducción en el PARA de 1,466 (95% IC 1,337; 1,604) antes del tratamiento a 0,110 (95% CI 0,094; 0,128).

En un análisis retrospectivo preespecificado de pacientes de EE. UU con Tysabri positivo para anticuerpos anti-JCV. (registro TOUCH), se comparó entre los pacientes tratados con el intervalo de dosificación aprobada para el riesgo de LMP y los pacientes tratados con una dosificación de intervalo extendido como se identificó en los últimos 18 meses de exposición (IED, intervalo de dosificación promedio de aproximadamente 6 semanas). La mayoría (85 %) de los pacientes con intervalo extendido de dosis (IED) habían recibido la dosis aprobada durante ≥ 1 año antes de cambiar a IED. El análisis intermedio mostró un menor riesgo de LMP en los pacientes tratados con IED (razón de riesgo = 0,06 IC 95 % de razón de riesgo= 0,01-0,22). La eficacia de TYSABRI cuando se utiliza con IED no se ha establecido y, por tanto, se desconoce su relación beneficio-riesgo (ver sección Advertencias y precauciones).

La eficacia se ha modelado para los pacientes que cambian a una dosis más larga después de ≥ 1 año de la dosis aprobada de TYSABRI y que no experimentaron una recaída en el año anterior al cambio. El modelo y la simulación estadísticas farmacocinéticas / farmacodinámicas actuales indican que el riesgo de actividad de la enfermedad de EM para pacientes que cambian a intervalos de dosificación más largos puede ser mayor para pacientes con peso corporal > 80 kg o aquellos con intervalos de dosificación ≥ 7 semanas. No se han completado estudios clínicos prospectivos para validar estos hallazgos.

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 de equilibrio durante el periodo de administración osciló entre 23 $\mu\text{g/ml}$ y 29 $\mu\text{g/ml}$. El tiempo previsto hasta alcanzar el estado de equilibrio fue de aproximadamente 36 semanas.

Se realizó un análisis de farmacocinética poblacional con muestras de más de 1.100 pacientes con EM que recibieron dosis de entre 3 y 6 mg/kg de natalizumab. De éstos, 581 pacientes recibieron una dosis fija de 300 mg como monoterapia. El aclaramiento medio en estado de equilibrio fue $13,1 \pm 5,0$ ml/h, con una vida media 16 ± 4 días. El análisis investigó los efectos sobre la farmacocinética de las covariantes seleccionadas de peso corporal, edad, sexo, función hepática y renal y presencia de anticuerpos antinatalizumab. Sólo el peso corporal y la presencia de anticuerpos antinatalizumab influyeron sobre la eliminación de natalizumab. Se observó que el peso corporal influyó sobre el aclaramiento 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 aclaramiento. El cambio del aclaramiento no fue clínicamente significativo. La presencia de anticuerpos antinatalizumab persistentes supuso un aumento de 3 veces el aclaramiento, coherente con las concentraciones séricas de natalizumab reducidas que se observan en los pacientes con resultados positivos persistentes en los análisis de anticuerpos (ver sección Reacciones Adversas).

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

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 produjo 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 al 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.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Los pacientes tratados con TYSABRI deben recibir la tarjeta de alerta para el paciente y se les debe informar sobre los riesgos que puede ocasionar el medicamento (ver también información para el paciente). Luego de transcurridos 2 años de tratamiento, el paciente debe ser informado sobre los riesgos TYSABRI, especialmente sobre el riesgo aumentado de contraer Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (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 RM así como recursos para el manejo de reacciones de hipersensibilidad.

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 (ver sección de Advertencia y Precaución).

Posología

TYSABRI 300 mg es administrado por infusión intravenosa cada 4 semanas.

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

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 informados nuevamente sobre los factores de riesgo de contraer LMP, tales como la duración del tratamiento, el uso de inmunodepresores antes de recibir TYSABRI y la presencia de anticuerpos anti-John Cunningham virus (JCV).

Re-administración:

La eficacia de su re-administración no ha sido establecida (ver Advertencia y Precaución).

Poblaciones Especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal y hepática:

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

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

Población Pediátrica:

La seguridad y eficacia de TYSABRI en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad no se han establecido. No se puede recomendar una posología. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones Reacciones Adversas y Propiedades Farmacológicas.

Método de Administración

TYSABRI es para uso intravenoso.

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

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

Instrucciones de uso:

- Inspeccione el vial de TYSABRI para comprobar la ausencia de partículas antes de la dilución y la administración. Si se observan partículas o si el líquido no es incoloro y transparente o ligeramente opalescente, no debe usarse el vial.
- Use una técnica aséptica para preparar TYSABRI solución para perfusión 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 perfusión.
- Añada los 15 ml de concentrado para solución para perfusión a 100 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Invierta suavemente la solución de TYSABRI para que se mezcle completamente. No agite.
- TYSABRI no se debe mezclar con otros fármacos ni diluyentes.
- Inspeccione visualmente el producto diluido para comprobar la ausencia de partículas o cambios de color antes de la administración. El producto diluido no debe usarse si se observa decoloración o partículas extrañas.
- El producto diluido debe usarse lo antes posible y en un plazo máximo de 8 horas tras la dilución. Si el producto diluido se conserva a 2°C – 8°C (no congelar), debe dejarse que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la perfusión.
- La solución diluida está lista para ser perfundida por vía intravenosa durante 1 hora, a una velocidad aproximada de 2 ml/minuto.
- Una vez finalizada la perfusión, la guía de perfusión intravenosa se lava 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 todo otro remanente, se realizará de acuerdo con la normativa 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 se encuentran recibiendo tratamientos inmunodepresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos (ver las secciones de Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas).

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

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

El uso de TYSABRI se ha asociado a un incremento del riesgo de LMP, una infección oportunista causada por un virus JC, que puede ser mortal o producir discapacidad grave, debido al aumento del riesgo por desarrollar 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 ser monitoreados regularmente y recibir instrucciones junto a las personas que los cuidan sobre los signos y síntomas precoces de la LMP. El virus JC también causa neuronopatía de células granulares (GCN) JCV, lo que ha sido reportado en pacientes tratados con TYSABRI. Los síntomas de GCN JCV son similares a los síntomas de LMP (por ejemplo, síndrome cerebeloso).

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

- Presencia de anticuerpos anti-JCV
- Duración del tratamiento por más de 2 años; Luego de 2 años todos los pacientes deberán ser nuevamente informados sobre el riesgo de LPM con el uso de TYSABRI.
- Uso de un inmunosupresor antes de la administración de TYSABRI.

Los pacientes con anticuerpos anti-JCV positivos tienen mayor riesgo de padecer LMP comparado a los pacientes con anticuerpos anti-JCV negativos. Los pacientes con los tres factores de riesgo de LMP (por ejemplo, han sido tratados con TYSABRI por más de 2 años, y han recibido anteriormente terapia inmunodepresora y con anticuerpos anti-JCV positivos) tienen el riesgo más alto de padecer LMP.

Los pacientes con anticuerpos anti-JCV positivo, tratados con TYSABRI que no han utilizado con anterioridad inmunosupresores, tienen un nivel de respuesta (índice) de anticuerpos anti-JCV asociado con el nivel de riesgo de LPM.

En pacientes con anticuerpos anti-JCV positivos, se sugiere que la dosificación a intervalos prolongados de TYSABRI (intervalo de dosificación promedio de aproximadamente 6 semanas) se asocie con un menor riesgo de LMP en comparación con la dosificación aprobada. Si se utiliza una dosificación de intervalo extendido, se requiere precaución porque no se ha establecido la eficacia de la dosificación de intervalo extendido y actualmente se desconoce el equilibrio de beneficio-riesgo asociado (ver_[AM(1)] sección propiedades farmacodinámicas).

Los pacientes considerados de alto riesgo de tratamiento con TYSABRI solo deben continuar con el tratamiento si los beneficios superan a los riesgos.

Para estimaciones de riesgos de LMP en diferentes subgrupos de pacientes, por favor referirse al documento “Información para el médico y Guía para el manejo de pacientes”.

Prueba de anticuerpo anti-JCV

La prueba de anticuerpo anti-JCV proporciona información de soporte para la estratificación de riesgo del tratamiento con TYSABRI. Se recomienda realizar una prueba sérica de anticuerpo anti-JCV antes de iniciar terapia con TYSABRI o en pacientes que se encuentran recibiendo el producto medicinal con un estado de anticuerpo desconocido. Los pacientes con anticuerpo anti-JCV negativo pueden seguir estando en riesgo de contraer LMP por motivos tales como una nueva infección JCV, estado de anticuerpo fluctuante o resultado falso negativo de la prueba. Se recomienda realizar una nueva prueba de anticuerpo anti-JCV en pacientes negativos cada 6 meses. Se recomienda realizar una nueva prueba en pacientes con un índice bajo a pacientes que no tienen antecedentes de uso anterior con inmunosupresores cada 6 meses y cuando alcanzan los 2 años de tratamiento.

El ensayo de anticuerpo anti-JCV (ELISA) no deberá utilizarse para diagnóstico de LMP. El uso de plasmaféresis/intercambio de plasma (PLEX) o inmunoglobulina intravenosa (Ig IV) puede afectar significativamente la interpretación de la prueba anticuerpo anti-JCV sérica. Los pacientes no deberán ser sometidos a pruebas de anticuerpos anti-JCV dentro de las 2 semanas de un PLEX, debido a la remoción de anticuerpos del suero, o dentro de los 6 meses de un Ig IV (por ejemplo, 6 meses = 5 x vida media para inmunoglobulinas).

Para más información sobre la prueba de anticuerpo anti-JCV, por favor referirse al documento “Información para el médico y Guía para el manejo de pacientes”.

Resonancia Magnética para LMP

Antes de iniciar el tratamiento con TYSABRI, deberá encontrarse disponible una resonancia magnética disponible (generalmente dentro de los 3 meses) como una referencia, y repetirse por lo menos una vez al año. Deberá considerarse la posibilidad de realizar resonancias magnéticas por imagen con una mayor frecuencia (por ej., cada 3 a 6 meses) usando un protocolo abreviado en pacientes con un mayor riesgo de LMP. Esto incluye:

- Los pacientes que han presentado los tres factores de riesgo para LMP (ej., son anticuerpo anti-JCV positivo y han recibido terapia con TYSABRI por más de 2 años, y han recibido terapia inmunosupresora con anterioridad),
- O
- Pacientes con un alto índice de anticuerpo anti-JCV que han recibido terapia con TYSABRI por más de 2 años y sin antecedentes de terapia inmunosupresora.

La evidencia actual sugiere que el riesgo de LMP es bajo con un índice igual o por debajo de 0,9 y aumenta sustancialmente por encima de 1,5 en pacientes que han estado en tratamiento con TYSABRI por 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 TYSABRI cuando se cambia a los pacientes de TME con un efecto inmunosupresor. Se desconoce si los pacientes que cambian desde esas terapias a TYSABRI tienen un mayor riesgo de LMP, por lo tanto estos pacientes deberán ser evaluados con mayor frecuencia (ej., de manera similar a los pacientes transferidos de inmunosupresores a TYSABRI).

La LMP debe considerarse como un diagnóstico diferencial en cualquier paciente con EM que toma TYSABRI y presenta nuevos síntomas neurológicos y/o nuevas lesiones cerebrales a través de una Resonancia Magnética. Se han reportado casos asintomáticos de LMP en base a Resonancia Magnética y ADN JCV positivo 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 Tysabri

Si se sospecha de LMP o JCV GCN, las siguientes dosis deberán suspenderse hasta que una posible LMP quede excluida.

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 JCV GCN. En caso de que existan dudas, se deberá considerar como se describe en la “Información para el médico y Guía para el manejo de pacientes”. la posibilidad de realizar nuevas pruebas tales como oRM preferiblemente con contraste (comparado con las RM de inicio pre-tratamiento), prueba del LCR para JC ADN

Viral y repetición de las evaluaciones neurológicas. Una vez que el médico haya descartado la presencia de LMP y/o JCV GCN (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 síntomas sugestivos de LMP o JCV GCN que el paciente puede no notar (ej., síntomas cognitivos, psiquiátricos o síndrome cerebeloso). Los pacientes también deben ser advertidos sobre que deben informar a su compañero/a o cuidadores sobre su tratamiento, ya que estos pueden notar síntomas que el paciente no advierte.

Se han reportado casos de LMP luego de discontinuar TYSABRI 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 ante cualquier nuevo signo o síntoma que pudiera ser sugestivo de LMP durante aproximadamente 6 meses posteriores a discontinuar TYSABRI.

Si un paciente desarrolla LMP la dosis de TYSABRI deberá discontinuarse en forma permanente.

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 más información, 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 que reciben TYSABRI después de la interrupción de la administración o eliminación del medicamento, por ejemplo, por intercambio de Plasma (ver Propiedades Farmacocinéticas). 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.

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 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 este medicamento en pacientes que no sufran estas enfermedades concomitantes. Se han detectado también infecciones oportunistas en pacientes con EM tratados con TYSABRI en monoterapia (ver Reacciones Adversas).

TYSABRI aumenta el riesgo de desarrollar encefalitis y meningitis causada por los virus de herpes simple y varicela zoster. Se han reportado casos serios con peligro para la vida y algunas veces con desenlace fatal en la etapa posterior a la comercialización del medicamento en pacientes con esclerosis múltiple que recibían TYSABRI (ver sección de Reacciones Adversas). En caso de ocurrencia de encefalitis herpética o meningitis, el producto medicinal deberá discontinuarse y se deberá implementar un tratamiento apropiado para encefalitis herpética o meningitis.

La necrosis retinal aguda (NRA) es una infección viral fulminante de la retina causada por la familia de virus herpéticos (ej., varicela zoster). Se han observado casos de NRA en pacientes a los cuales se les administraba TYSABRI y este evento puede potencialmente provocar ceguera. Los pacientes que presentan síntomas oculares tales como disminución de la agudeza visual, enrojecimiento o dolor en los ojos deberán derivarse para un examen de retina por posible NRA. Luego del diagnóstico clínico de NRA, se deberá considerar la posibilidad de discontinuar el uso de TYSABRI en estos pacientes.

Los profesionales que prescriben este medicamento deben estar advertidos sobre que la posibilidad de otras infecciones oportunistas puede ocurrir durante el tratamiento con TYSABRI y deberán incluirlas en el diagnóstico diferencial de infecciones que pueden presentarse en los pacientes tratados con TYSABRI. Si se sospecha de infección oportunista, la dosis con TYSABRI deberá suspenderse hasta que dichas infecciones puedan ser excluidas a través de evaluaciones adicionales.

Si un paciente que recibe TYSABRI desarrolla una infección oportunista, la dosis del producto medicinal deberá discontinuarse de manera permanente.

Guía Orientativa

Todos los médicos que intentan prescribir Tysabri deben asegurarse estar familiarizados con el documento “Información para el médico y Guía para el manejo de pacientes”.

Los médicos deben discutir los beneficios y riesgos del tratamiento con TYSABRI con el paciente y facilitarles una Tarjeta de Alerta para el Paciente. Se debe instruir a los pacientes sobre que si desarrollan cualquier infección deben informar a su médico que están siendo tratados con TYSABRI.

Los médicos deben aconsejar a los pacientes sobre la importancia de tomar las dosis sin interrupción, particularmente durante los primeros meses de tratamiento (ver hipersensibilidad).

Hipersensibilidad

Se han asociado reacciones de hipersensibilidad a TYSABRI, incluidas reacciones sistémicas graves (ver Reacciones Adversas). Generalmente, estas reacciones se produjeron durante la perfusión o hasta 1 hora después de completada la perfusión. El riesgo de hipersensibilidad fue mayor con las primeras perfusiones y en los pacientes expuestos nuevamente a TYSABRI después de una breve exposición inicial (una o dos perfusiones) y un periodo prolongado (tres meses o más) sin tratamiento. Sin embargo, debe considerarse el riesgo de reacciones de hipersensibilidad en cada perfusión administrada.

Los pacientes deben mantenerse en observación durante la perfusión y durante la hora siguiente (ver sección Reacciones Adversas). 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 (ver sección Contraindicaciones).

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

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 TYSABRI cuando se cambia a los pacientes de TME con un efecto inmunosupresor. Se desconoce si los pacientes que se cambian de esas terapias a TYSABRI tienen un mayor riesgo de LMP, por lo tanto estos pacientes deberán monitorearse con mayor frecuencia (ej., de manera similar a los pacientes que cambian de inmunosupresores a TYSABRI, ver la sub-sección "Resonancia Magnética para 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 (ver sección Contraindicaciones).

Cuando se cambia a los pacientes de otra TME a TYSABRI, la vida media y el método de acción de la otra terapia deberán tenerse en cuenta a fin de evitar un mayor efecto inmune y al mismo tiempo minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda realizar un Recuento de Glóbulos Completo (incluyendo linfocitos) antes de iniciar tratamiento con TYSABRI a fin de asegurar que los efectos inmunológicos de la terapia previa (como por ej., citopenia) se encuentran resueltos.

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

Cuando se cambia de dimetil fumarato, el periodo de lavado deberá ser el suficiente para que el recuento de linfocitos se recupere antes de iniciar tratamiento con TYSABRI.

Luego de discontinuar fingolimod, el recuento de linfocitos progresivamente retorna al rango normal dentro de 1 a 2 meses posteriores a la interrupción de la terapia. El periodo de lavado deberá ser suficiente para que el recuento de linfocitos se recupere antes de iniciar el tratamiento con TYSABRI.

La teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerado, el aclaramiento de teriflunomida del plasma puede tomar desde varios meses hasta 2 años. Un procedimiento de eliminación acelerado de acuerdo a lo definido en el Resumen de Características del Producto es el recomendado o alternativamente periodos de lavado no menores a 3.5 meses. Se requiere tener precaución en relación a potenciales efectos inmunes concomitantes cuando se cambia a los pacientes de teriflunomida a TYSABRI.

Alemtuzumab tiene efectos inmunosupresores altamente prolongados. Debido a que la duración exacta de estos efectos se desconoce, el inicio del tratamiento con TYSABRI luego de alemtuzumab no se recomienda a menos que los beneficios claramente sobrepasen los riesgos para el paciente en particular.

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 en la incidencia de reacciones de hipersensibilidad (ver Reacciones Adversas).

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

Eventos Hepáticos

Se han notificado acontecimientos adversos graves y espontáneos 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 β 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 período de lavado del natalizumab. Los ciclos cortos de esteroides utilizados para tratar las recidivas no se asociaron a un aumento de la incidencia de infecciones en ensayos clínicos.

Contenido de sodio en TYSABRI

Cada vial contiene 2,3 mmol (ó 52 mg) de sodio. Cuando se diluye en 100 ml de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), este medicamento contiene 17,7 mmol (ó 406 mg) de sodio. Los pacientes que sigan una dieta con sodio controlado deberán tener esto en cuenta.

INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

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

Inmunizaciones

En un estudio abierto aleatorio de 60 pacientes con EM recidivante 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 TYSABRI durante 6 meses en comparación con un grupo control sin tratar. Las vacunas vivas todavía no se han estudiado.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad

Los estudios en animales muestran toxicidad reproductiva.

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.

Embarazo

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

El registro prospectivo de embarazo con 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. El promedio de defectos se corresponde con el promedio de defectos en otros registros de embarazos que comprendía a pacientes con EM. No existe evidencia de un patrón específico de defectos de nacimiento con TYSABRI.

Los casos provenientes de publicaciones reportaron trombocitopenia y anemia transitoria de leve a moderada observada en infantes nacidos de mujeres expuestas a TYSABRI en su tercer trimestre de embarazo. Por lo tanto, se recomienda que los recién nacidos de mujeres expuestas a Tysabri durante el tercer trimestre de embarazo sean monitoreadas en relación a potenciales anomalías hematológicas.

Si una mujer queda embarazada mientras toma TYSABRI, se deberá considerar la posibilidad de discontinuar este medicamento. La evaluación beneficio-riesgo con el uso de TYSABRI durante el embarazo deberá tener en cuenta la condición clínica del paciente y el posible retorno de la actividad de la enfermedad luego de haber interrumpido el medicamento.

Lactancia

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR O UTILIZAR MAQUINARIAS

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos para conducir o utilizar maquinarias con el uso de TYSABRI. De todas formas, debido a los mareos reportados muy comúnmente, los

pacientes que experimenten esta reacción adversa deberán ser aconsejados para que no manejen o usen maquinarias hasta que esto se haya resuelto.

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%).

La incidencia más alta de reacciones adversas identificadas en ensayos controlados con placebo en pacientes con esclerosis múltiple que recibieron natalizumab en la dosis recomendada corresponde a mareos, náuseas, urticaria y temblores asociados a las perfusiones.

Lista de Reacciones Adversas

A continuación se muestran las reacciones adversas reportadas con natalizumab con una incidencia de 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:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), 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.

MedDRA, Clasificación por Sistema de Órgano	Reacción Adversa	Categoría de Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario	Muy Frecuente
	Nasofaringitis	Muy Frecuente
Trastorno del sistema inmunológico	Urticaria	Frecuente
	Hipersensibilidad	Poco Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy Frecuente
	Mareos	Muy Frecuente
	Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)	Poco Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Frecuente
	Nausea	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Temblores	Frecuente
	Pirexia	Frecuente
	Fatiga	Muy Frecuente

Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas

Reacciones a la perfusión

En los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, se definió al acontecimiento relacionado con la perfusión como un evento adverso ocurrido durante la perfusión 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 TYSABRI se observaron reacciones anafilácticas/anafilactoides. Las reacciones de hipersensibilidad se produjeron normalmente durante la perfusión o durante la hora siguiente de completada la perfusión. 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 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 TYSABRI y a un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Otras reacciones asociadas a la perfusión 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 perfusión, 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 perfusión 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. 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 fatales. 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 con desenlace fatal de encefalitis y meningitis causada por herpes simple o varicela zoster en pacientes con esclerosis múltiple que se tratan con TYSABRI. La duración del tratamiento con TYSABRI previo al inicio promedio desde pocos meses a varios años (ver la sección de Advertencia y Precaución).

En la experiencia posterior a su comercialización, se observaron casos raros de NRA en pacientes que recibían TYSABRI. Algunos casos ocurrieron en pacientes con infecciones herpéticas del sistema nervioso central (SNC) (ej., meningitis herpética y encefalitis). En algunos pacientes, los casos serios de NRA, ya sea que afectara uno o los dos ojos, derivó en

ceguera. El tratamiento reportado en estos casos incluyó terapia anti-viral y en algunos casos, cirugía (ver sección Advertencia y Precaución).

Se han reportado casos de LMP derivados de ensayos clínicos, estudios observacionales posteriores a su comercialización e investigación pasiva posterior a su comercialización. La LMP por lo general provoca discapacidad severa o muerte (ver sección Advertencia y Precaución). También se han reportado casos de JCV GCN durante el uso de TYSABRI posterior a su comercialización. Los síntomas de JCV GCN son similares a los de LMP.

Eventos 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 Advertencia y Precaución).

Anemia y anemia hemolítica

Se han reportado casos graves, raros, de anemia y anemia hemolítica en pacientes tratados con TYSABRI en 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 Contraindicaciones).

Efectos en las pruebas de laboratorio

En ensayos clínicos controlados durante 2 años en pacientes con EM 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. 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.

Población pediátrica

Se evaluaron eventos adversos serios en 621 pacientes pediátricos con EM incluidos en un meta-análisis (ver también Sección de Efectos Farmacodinámicos). 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 de reportes nacional.

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.

SOBREDOSIS

No se han observado casos de sobredosis.

En caso de una sobredosis, diríjase al hospital más cercano o contacte los centros de toxicología:

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

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

CONTENIDO DEL ENVASE

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.

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 puede conservarse a 2°C – 8°C e 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.

Precauciones especiales de conservación

Conservar en heladera (2°C – 8°C)

No congelar

Mantener el vial en su estuche original a fin de protegerlo de la luz.

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 última revisión: 27/01/2020

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-000453-21-3

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.08 12:44:19 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.11.08 12:44:20 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TYSABRI 300 mg solución para perfusión

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.
- Si presenta algún efecto secundario, consulte a su médico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no listado en este prospecto. Ver la sección 5.

1. QUÉ ES TYSABRI Y PARA QUÉ SE UTILIZA

El principio activo de TYSABRI es natalizumab. Este principio activo se denomina anticuerpo monoclonal. Estos anticuerpos trabajan al unirse con proteínas en el cuerpo a fin de remover el efecto dañino de dicha proteína.

TYSABRI se utiliza para tratar la esclerosis múltiple (EM).

La EM produce inflamación en el cerebro que daña las células nerviosas. TYSABRI detiene las células que producen la inflamación para que no vayan a su cerebro. Esto reduce el daño nervioso que produce la EM.

¿Cuáles son los 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.

Los síntomas 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 y 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).

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.

Cuando reciba TYSABRI es posible que no note ninguna mejoría, pero TYSABRI puede seguir actuando para prevenir el empeoramiento de la EM.

2. QUÉ NECESITA SABER 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 al natalizumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (listados en la sección 6).
- Si su médico le ha dicho que padece LMP (leucoencefalopatía multifocal progresiva). 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 VIH, o por medicamentos que esté usando o que haya usado).
- Si está tomando medicamentos que suprimen o modulan el sistema inmunitario, que incluye otros medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de EM. Estos medicamentos no pueden utilizarse con TYSABRI (ver Uso con otros medicamentos, abajo).
- Si padece un cáncer activo (a menos que se trate de un tipo de cáncer de piel llamado carcinoma de células basales).

Advertencias y Precauciones

Hable con su médico antes de usar TYSABRI

Infecciones

Hable con su médico **inmediatamente** si tiene, o piensa que tiene, cualquier tipo de infección (ver efectos secundarios). Algunas infecciones aparte de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) también pueden ser serias y pueden deberse a virus, bacterias u otras causas.

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

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

La LMP se asocia a un aumento no controlado del virus JC en el cerebro, si bien se desconoce el motivo de este aumento en algunos pacientes tratados con TYSABRI. Una enfermedad denominada JCV GCN (virus JC, neuronopatía de células granulares también es causada por el virus JC y ha ocurrido en algunos pacientes que habían recibido TYSABRI. Los síntomas de JCV GCN son similares a los de la LMP. El virus JC es un virus común que infecta a muchas personas pero normalmente no causa enfermedad notable.

Su médico podrá hacerle un análisis de sangre para comprobar si tiene anticuerpos contra el virus JC antes de comenzar el tratamiento con TYSABRI. Estos anticuerpos son un signo de que usted ha estado infectado con el virus JC. Su médico puede repetir esta prueba de sangre mientras se encuentre bajo tratamiento con TYSABRI a fin de controlar si ha habido algún cambio.

El riesgo de LMP es mayor con TYSABRI:

- Si usted tiene anticuerpos al virus JC en su sangre
- Cuanto más tiempo se encuentre bajo tratamiento, especialmente si lo ha estado por más de 2 años.
- Si ha tomado previamente un medicamento llamado inmunosupresor. Estos medicamentos reducen la actividad de su sistema inmunológico.

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

Si no ha sido previamente tratado con inmunosupresores y ha recibido TYSABRI durante 2 años o más, el nivel de respuesta de su anticuerpo anti-JCV podría asociarse con el riesgo de tener LMP.

Para aquellos con un menor riesgo de LMP, su médico puede repetir el control de manera regular a fin de verificar si algo ha cambiado:

- Si no tiene anticuerpos al virus JC en su sangre
- Si ha sido tratado por más de 2 años y tiene un nivel más bajo de anticuerpos JCV en su sangre.

Usted debe hablar con su médico para ver si TYSABRI es el tratamiento más adecuado para usted antes de comenzar a tomar TYSABRI y cuando ha estado tomando TYSABRI durante más de dos años.

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.

Reacciones alérgicas

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

¿TYSABRI funcionará siempre?

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 un análisis de sangre y, si es necesario, suspenderá el tratamiento.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos.

- No debe usar TYSABRI si está siendo tratado con otros medicamentos para tratar la enfermedad de EM
- Puede que no sea apto para usar TYSABRI si actualmente se encuentra recibiendo o ha recibido previamente medicamentos que afectan su sistema inmunológico

Embarazo y Lactancia

Si está embarazada, cree que puede estarlo o tiene previsto quedar embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

- No use TYSABRI si está embarazada a menos que lo haya conversado con su médico. Asegúrese de informar a su médico si está embarazada, piensa que puede estar embarazada, o si está planificando quedar embarazada.
- No dé el pecho mientras use TYSABRI. Debe conversar con su médico si elige dar el pecho a su niño o usar TYSABRI.

Manejar y utilizar maquinarias

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos para conducir o utilizar maquinarias con el uso de TYSABRI. De todas formas, si experimenta mareos, un efecto secundario muy común, no debería manejar o utilizar maquinarias.

Tysabri contiene sodio

Cada vial contiene 2,3 mmol (ó 52 mg) de sodio. Luego de diluirlo para su uso, este medicamento contiene 17,7 mmol (ó 406 mg) de sodio por dosis. Deberá tener esto en cuenta si usted se encuentra en una dieta controlada en sodio.

3. CÓMO USAR TYSABRI

TYSABRI le será administrado por un médico experimentado en el tratamiento de EM.

Su médico puede cambiarlo directamente de otro medicamento para la EM a TYSABRI si no existen signos de anomalías causadas por su tratamiento previo. Su médico le hará un análisis de sangre a fin de controlar anomalías y para saber si tiene anticuerpos al virus JC. Para cambiar de algún medicamento para la EM, su médico puede aconsejarle que espere cierto tiempo a fin de asegurar que la mayoría del medicamento anterior ya no se encuentra en su cuerpo. Iniciar el tratamiento con TYSABRI luego de alemtuzumab no es generalmente recomendado. Si usted ha recibido tratamiento con alemtuzumab, es necesario que usted tenga una conversación y una completa evaluación con su médico a fin de decidir si un cambio a TYSABRI es adecuado para usted.

Siempre use este medicamento exactamente como se lo indicó su médico. Consulte con su médico si no está seguro.

- La dosis recomendada para adultos es 300 mg cada 4 semanas
- TYSABRI debe diluirse antes que se la administren. Se administra por goteo en su vena (por perfusión endovenosa), generalmente en su brazo. Esto toma 1 hora.
- Al final de este prospecto se facilita información para el médico o profesional del cuidado de la salud sobre cómo preparar y administrar TYSABRI.
- Es importante continuar con su medicamento durante todo el tiempo que su médico considere que lo está ayudando. Es importante que la dosis de TYSABRI sea continua, especialmente durante los primeros meses de tratamiento. Esto es debido a que los pacientes que recibieron uno o dos dosis de TYSABRI y luego tuvieron una falta en el tratamiento de tres meses o más, tuvieron más posibilidades de sufrir una reacción alérgica al reanudar el tratamiento.

Si olvidó su dosis de TYSABRI

Si olvidó su dosis usual de TYSABRI, póngase de acuerdo con su médico para recibir lo antes posible la dosis. Luego puede seguir recibiendo su dosis de TYSABRI cada 4 semanas. Siempre use este medicamento exactamente como se describe en este prospecto o de acuerdo a lo indicado por su médico. Consulte con su médico si no está seguro.

Si tiene alguna otra consulta sobre TYSABRI, consulte a su médico

4. CÓMO ALMACENAR TYSABRI

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños. No use este medicamento después de la fecha de vencimiento declarada en el rótulo y el estuche. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

Viales sin abrir:

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

No congelar.

Mantener el vial en el estuche externo a fin de proteger de la luz.

Solución diluida:

Luego de la dilución, se recomienda usar de inmediato. Si no se usa inmediatamente, la solución diluida debe almacenarse entre 2°C - 8°C y deberá perfundirse dentro de las 8 horas de realizada la dilución.

No usar este medicamento si nota particular en el líquido y/o el líquido en el vial se encuentra descolorido.

5. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Como ocurre con todos los medicamentos, TYSABRI puede causar efectos secundarios, a pesar que no todas las personas los tienen.

Hable con su médico o enfermero inmediatamente si usted nota:

Síntomas de infecciones serias, que incluyen:

- Fiebre de origen desconocido
- Diarrea severa
- Falta de aire
- Mareos prolongados

- Dolor de cabeza
- Pérdida de peso
- Languidez
- Dificultades de la visión
- Dolor o enrojecimiento de los ojos

Un grupo de síntomas causados por infecciones graves del cerebro que incluyen:

- Cambios en la personalidad y el comportamiento tales como confusión, delirio o pérdida del conocimiento, convulsiones (ataques), dolor de cabeza, náusea / vómitos, cuello rígido, sensibilidad extrema a la luz brillante, fiebre, urticaria (en cualquier lugar del cuerpo).

Estos síntomas pueden estar causados por una infección del cerebro (*encefalitis*) o su capa protectora (*meningitis*).

Signos de alergia a TYSABRI, durante o inmediatamente después de la infusión:

- Erupción con picazón (urticaria)
- Inflamación del rostro, boca o lengua
- Dificultades para respirar
- Dolor o molestias en el pecho
- Aumento o disminución de su presión sanguínea (su médico o enfermero se dará cuenta de esto si están haciendo un monitoreo de su presión sanguínea)

Signos de un posible daño hepático:

- Color amarillento en su piel o en el blanco de sus ojos
- Oscurecimiento inusual de la orina

TYSABRI también puede presentar otros efectos secundarios.

Los efectos secundarios se listan a continuación de acuerdo a la frecuencia con la que se han reportado en los ensayos clínicos:

Efectos secundarios muy frecuentes que pueden afectar hasta 1 en 10 personas:

- Infección del tracto urinario
- Dolor de garganta o nariz con rinitis o tapada
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Sensación de malestar (náusea)
- Dolor de articulaciones
- Cansancio

Efectos secundarios frecuentes que pueden afectar hasta 1 en 10 personas:

- Temblores
- Erupción con picazón (urticaria)
- Descompostura (vómito)
- Fiebre

Efectos secundarios poco frecuentes que puede afectar hasta 1 en 100 personas:

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

Efectos secundarios raros que puede afectar hasta 1 en 1,000 personas:

- Infecciones inusuales (denominadas “Infecciones oportunistas”)

- Anemia severa (disminución de sus glóbulos rojos lo que puede hacer que su piel se vea pálida y hacerla sentir desalentada o con falta de energía)

Consulte a su médico lo antes posible si piensa que puede tener una infección.
Muestre esta Tarjeta de Alerta y este prospecto a cualquier médico comprometido con su tratamiento, no solo a su neurólogo.

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

6. CONTENIDO DEL ESTUCHE Y OTRA INFORMACIÓN

Qué contiene TYSABRI

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

Los otros ingredientes son:

Fosfato de sodio, monobásico, monohidrato,
Fosfato de sodio, bibásico, heptahidrato,
Cloruro de sodio (ver sección 2 'TYSABRI contiene sodio),
Polisorbato 80 (E433)
Agua para inyección

Aspecto de TYSABRI y contenido del envase

TYSABRI es un líquido transparente, incoloro a levemente turbio. Cada estuche 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: 27/01/2020/..... /

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

La siguiente información está dirigida a los profesionales de la salud únicamente:

1. Inspeccione el vial de TYSABRI a fin de descartar posibles partículas antes de su dilución y administración. Si se observan partículas y/o el líquido en el vial no es incoloro, transparente a levemente opalescente, el vial no deberá utilizarse.
2. Al preparar TYSABRI solución para una perfusión intravenosa, use una técnica aséptica. Remueva el cierre *flip-top* del vial. Inserte la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma y retire 15 ml de solución concentrada para perfusión intravenosa.
3. Agregar los 15 ml de solución concentrada para perfusión en 100 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección. Suavemente invierta la solución de a fin que se mezcle por completo. No mezclar.
4. TYSABRI no debe mezclarse con otros productos medicinales o diluyentes.
5. Inspeccione visualmente el producto medicinal diluido a fin de descartar partículas o decoloración antes de realizar la administración. No usar si se encuentra decolorado o si observa partículas extrañas.
6. El producto medicinal diluido debe usarse lo antes posible y dentro de las 8 horas de su dilución.
Si el producto medicinal diluido se conserva a 2°C - 8°C (no congelar), permita que la solución alcance temperatura ambiente antes de perfundir.
7. La solución diluida debe perfundirse de manera endovenosa durante 1 hora a un promedio aproximado de 2 ml/minuto.
8. Luego de completar la perfusión, enjuague la línea intravenosa con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección.
9. Cada vial es para un solo uso.
10. Cualquier porción del medicamento no utilizado o material remanente debe descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE 1-47-2002-000453-21-3

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.08 12:43:32 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.11.08 12:43:32 -03:00