ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tysabri 300 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de concentrado contiene 20 mg de natalizumab.

Cuando se diluye (ver sección 6.6), la solución para perfusión contiene aproximadamente 2,6 mg por ml de natalizumab.

Natalizumab es un anticuerpo humanizado recombinante anti-α4-integrina producido en una línea celular murina mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipientes con efecto conocido

Cada vial contiene 2,3 mmol (o 52 mg) de sodio y 3 mg de polisorbato 80 (ver sección 4.4 para información adicional).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución incolora, transparente o ligeramente opalescente con un pH de 5,8-6,4 y una osmolalidad de 268-308 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido un tratamiento completo y adecuado con al menos un tratamiento modificador de la enfermedad (para excepciones e información sobre los periodos de reposo farmacológico (lavado), ver las secciones 4.4 y 5.1).

o bien

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Los pacientes tratados con este medicamento deben recibir la tarjeta para el paciente y ser informados de los riesgos del medicamento (ver también el prospecto). Después de dos años de tratamiento, los pacientes deben ser informados de nuevo sobre los riesgos, especialmente del mayor riesgo de

leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), y recibir instrucciones junto con sus cuidadores sobre los signos y síntomas precoces de la LMP.

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

Es posible que algunos pacientes hayan estado expuestos a medicamentos inmunosupresores (p. ej., mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina). Estos medicamentos pueden causar una inmunosupresión prolongada, incluso después de suspender la administración. Por consiguiente, el médico debe confirmar que estos pacientes no están inmunocomprometidos antes de iniciar el tratamiento (ver sección 4.4).

Posología

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

Se debe reconsiderar detenidamente la continuación 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. Después de 2 años, la continuación del tratamiento debe considerarse solo después de volver a evaluar los posibles efectos beneficiosos y riesgos. Los pacientes deben ser reinformados sobre los factores de riesgo de LMP, como la duración del tratamiento, el uso de inmunosupresores antes de recibir el medicamento y la presencia de anticuerpos frente al virus de John Cunningham (VJC) (ver sección 4.4).

Readministración

No se ha establecido la eficacia de la readministración (para obtener más información acerca de la seguridad, ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes mayores de 65 años debido a la falta de datos en esta población.

Insuficiencia renal y hepática

No se han realizado estudios para investigar los efectos de la insuficiencia renal o hepática.

Los mecanismos de eliminación y los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales sugieren que no serían necesarios ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes de hasta 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía intravenosa.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración (ver sección 6.6).

Una vez efectuada la dilución (ver sección 6.6), 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 y síntomas de reacciones de hipersensibilidad.

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

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

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunosupresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos; ver las secciones 4.4 y 4.8).

Combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad.

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

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

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

- Presencia de anticuerpos anti-VJC.
- Duración del tratamiento, especialmente, a partir de 2 años. Después de dos años de tratamiento, todos los pacientes deben ser informados de nuevo sobre el riesgo de LMP con este medicamento.

- Uso de inmunosupresores antes del tratamiento con este medicamento.

Los pacientes con anticuerpos anti-VJC positivos corren un mayor riesgo de desarrollar LMP que aquellos con anticuerpos anti-VJC negativos. Los pacientes que presentan los tres factores de riesgo de LMP (es decir, los que tienen anticuerpos anti-VJC positivos **y** han recibido más de 2 años de tratamiento con este medicamento **y** han recibido tratamiento inmunosupresor previo) tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir LMP.

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

En pacientes con anticuerpos anti-VJC positivos, la administración de Tysabri en intervalo extendido de dosis (intervalo medio de dosis de aproximadamente 6 semanas) sugiere un menor riesgo de LMP comparado con el intervalo autorizado de dosis. Se requiere precaución si se administra en intervalo extendido de dosis, ya que la eficacia no se ha establecido y actualmente se desconoce la relación beneficio/riesgo asociada (ver sección 5.1, *Administración intravenosa cada 6 semanas*). Para más información, consultar la "Guía para profesionales sanitarios".

Los pacientes considerados de alto riesgo con este tratamiento únicamente deben continuar el tratamiento si los beneficios son mayores que los riesgos. Puede consultar la estimación del riesgo de LMP en los diferentes subgrupos de pacientes en la "Guía para profesionales sanitarios".

<u>Determinación de anticuerpos anti-VJC</u>

La determinación de anticuerpos anti-VJC proporciona información de apoyo para la estratificación del riesgo del tratamiento con este medicamento. Se recomienda determinar los anticuerpos anti-VJC en suero antes del comienzo del tratamiento o en los pacientes tratados con el medicamento cuando no se conozca el estado de anticuerpos. Los pacientes con anticuerpos anti-VJC negativos pueden aún estar en riesgo de LMP por motivos tales como una nueva infección por virus JC, un estado de anticuerpos fluctuante o un resultado falso negativo en las pruebas. Se aconseja repetir la determinación cada 6 meses en los pacientes con anticuerpos anti-VJC negativos. En los pacientes con índice bajo y que no han recibido tratamiento inmunosupresor previo se recomienda repetir la determinación cada 6 meses una vez que hayan alcanzado los 2 años de tratamiento.

El análisis de anticuerpos anti-VJC (ELISA) no debe utilizarse para diagnosticar la LMP. El uso de plasmaféresis/recambio plasmático (PLEX) o de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) puede afectar a la interpretación correcta de la determinación de anticuerpos anti-VJC en suero. No se debe realizar la determinación de anticuerpos anti-VJC a los pacientes hasta que hayan transcurrido al menos 2 semanas desde la plasmaféresis debido a la eliminación de los anticuerpos del suero, o hasta que hayan transcurrido 6 meses desde la administración de IgIV (es decir, 6 meses = 5 semividas de las inmunoglobulinas).

Para más información sobre la determinación de anticuerpos anti-VJC, consultar la "Guía para profesionales sanitarios".

<u>Detección de la LMP mediante RM</u>

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

- Pacientes que presentan los tres factores de riesgo de LMP (es decir, con anticuerpos anti-VJC positivos **y** que han sido tratados con este medicamento durante más de 2 años **y** han recibido tratamiento inmunosupresor previo),

o

- Pacientes con un índice alto de anticuerpos anti-VJC que han recibido tratamiento con este medicamento durante más de 2 años y no han recibido tratamiento inmunosupresor previo.

La evidencia actual sugiere que el riesgo de LMP es bajo si el índice es menor o igual a 0,9 y aumenta sustancialmente cuando el índice alcanza valores superiores a 1,5 en pacientes que han estado en tratamiento con este medicamento durante más de 2 años (para más información, consultar la "Guía para profesionales sanitarios").

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

Para obtener más información sobre la gestión del riesgo de LMP en los pacientes tratados con natalizumab, los médicos deben consultar la "Guía para profesionales sanitarios".

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

El médico especialista 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 posiblemente indicativos de LMP o de NCG por VJC. Si existen dudas, deberá considerarse la posibilidad de realizar nuevas pruebas, tales como un estudio de resonancia magnética, preferiblemente con contraste (en comparación con el estudio basal realizado antes del tratamiento), un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y nuevas evaluaciones neurológicas, como se describe en la "Guía para profesionales sanitarios" (ver las Guías formativas). Una vez que el médico haya descartado una LMP y/o NCG por VJC (si es necesario, repitiendo las investigaciones clínicas, las imágenes y/o los análisis, si persisten las sospechas clínicas), podrá reanudarse la administración.

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

Se han notificado casos de LMP tras la suspensión de este medicamento en pacientes que no tenían hallazgos sugerentes de LMP en el momento de la suspensión. Los pacientes y los médicos deben continuar siguiendo el mismo protocolo de monitorización y permanecer atentos durante unos 6 meses después de la suspensión de Tysabri ante la aparición de signos o síntomas nuevos que puedan sugerir una LMP.

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

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

Basándose en un análisis retrospectivo de pacientes tratados con natalizumab desde su aprobación, no se han observado diferencias en la supervivencia 2 años después del diagnóstico de LMP entre los pacientes que recibieron PLEX y los que no. Para otras consideraciones sobre el tratamiento de la LMP, ver la "Guía para profesionales sanitarios".

<u>LMP y SIRI (Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune)</u>

El SIRI ocurre en casi todos los pacientes con LMP tratados con este medicamento después de la interrupción de la administración del medicamento o su eliminación. El SIRI parece deberse a la reconstitución de la respuesta inmunitaria en pacientes con LMP, que puede originar complicaciones neurológicas graves y puede ser mortal. Los pacientes deben mantenerse bajo observación para

detectar la aparición del SIRI y recibir el tratamiento adecuado de la inflamación asociada durante la recuperación de la LMP (para más información, ver la "Guía para profesionales sanitarios").

Infecciones, incluidas otras infecciones oportunistas

Aunque se han comunicado otras infecciones oportunistas con el uso de este medicamento, principalmente en pacientes con enfermedad de Crohn inmunodeprimidos o con enfermedades concomitantes importantes, actualmente no puede descartarse un aumento del riesgo de otras infecciones oportunistas con el uso del medicamento en pacientes que no sufran estas enfermedades concomitantes. Se han detectado también infecciones oportunistas en pacientes con EM tratados con este medicamento en monoterapia (ver sección 4.8).

Este tratamiento aumenta el riesgo de desarrollar encefalitis y meningitis causadas por los virus herpes simple y varicela zóster. Se han notificado casos graves, potencialmente mortales y, algunas veces, mortales, en el ámbito poscomercialización en pacientes con esclerosis múltiple que reciben el tratamiento (ver sección 4.8). Si se desarrolla encefalitis o meningitis herpéticas, se debe suspender el tratamiento con el medicamento y se debe administrar el tratamiento adecuado para tratar la encefalitis o la meningitis herpéticas.

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

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

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

Orientación formativa

Todos los médicos que tengan intención de prescribir este medicamento deben conocer bien la "Guía para profesionales sanitarios".

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

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

Hipersensibilidad

Se han asociado reacciones de hipersensibilidad a este medicamento, incluidas reacciones sistémicas graves (ver sección 4.8). Generalmente, estas reacciones se produjeron durante la perfusión o en el curso de la hora siguiente. El riesgo de hipersensibilidad fue mayor con las primeras perfusiones y en los pacientes expuestos nuevamente al tratamiento 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 4.8). Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad.

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

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

Tratamiento concomitante con inmunosupresores

No se ha establecido plenamente la seguridad y la eficacia de este medicamento en combinación con otros tratamientos inmunosupresores o antineoplásicos. El uso concomitante de este medicamento con estos fármacos puede incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, por lo que está contraindicado (ver sección 4.3).

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

Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Los pacientes con antecedentes de tratamiento con fármacos inmunosupresores presentan un mayor riesgo de LMP.

Los datos de un estudio observacional demostraron que el grupo de pacientes que cambian de fingolimod, fumarato de dimetilo o teriflunomida a natalizumab no presentan un mayor riesgo de LMP, en comparación con el grupo de pacientes que cambian de interferón beta o acetato de glatirámero.

No se han realizado estudios para evaluar la seguridad de natalizumab cuando se cambia a los pacientes desde tratamientos modificadores de la enfermedad distintos del interferón beta, acetato de glatirámero, fingolimod, fumarato de dimetilo y teriflunomida. Se desconoce si los pacientes que cambian de otros tratamientos a natalizumab presentan un mayor riesgo de LMP, en comparación con los que cambian de los tratamientos modificadores de la enfermedad mencionados anteriormente, por lo que estos pacientes deben ser controlados con más frecuencia (es decir, al igual que ocurre con los pacientes que cambian de un tratamiento con inmunosupresores a natalizumab).

Debe tenerse precaución en los pacientes que hayan recibido previamente inmunosupresores a fin de dejar transcurrir el tiempo suficiente para que se recupere la función inmunitaria. Los médicos deben evaluar cada caso individual para determinar si existen signos de inmunodepresión antes de comenzar el tratamiento (ver sección 4.3).

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

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

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

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

Teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, la eliminación de la teriflunomida del plasma puede llevar desde varios meses hasta 2 años. Se recomienda utilizar un procedimiento de eliminación acelerada, tal como se indica en la ficha técnica o resumen de las características del producto de la teriflunomida, o como alternativa el periodo de reposo farmacológico (lavado) debe tener una duración mínima de 3,5 meses. Se debe prestar especial atención a los posibles efectos inmunitarios concomitantes cuando se cambia a los pacientes de teriflunomida a este medicamento.

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

Inmunogenicidad

Los agravamientos de la enfermedad o los acontecimientos relacionados con la perfusión pueden indicar la formación de anticuerpos contra el natalizumab. En estos casos, hay que evaluar la presencia de anticuerpos y, si estos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de al menos 6 semanas, debe interrumpirse el tratamiento, ya que los anticuerpos persistentes se asocian con una reducción importante de la eficacia de este medicamento y un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.8).

Puesto que los pacientes que han recibido una breve exposición inicial a este medicamento y que después han permanecido durante un periodo prolongado sin tratamiento tienen un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos anti-natalizumab y/o hipersensibilidad tras la readministración, debe evaluarse la presencia de anticuerpos y, si estos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de al menos 6 semanas, el paciente no debe recibir más tratamiento con natalizumab (ver sección 5.1).

Acontecimientos hepáticos

Se han notificado acontecimientos adversos graves y espontáneos de lesiones hepáticas durante la fase posterior a la comercialización (ver sección 4.8). Estas lesiones hepáticas se pueden producir en cualquier momento durante el tratamiento, incluso después de la primera dosis. En algunos casos, la reacción volvió a aparecer cuando se reinició el tratamiento. Algunos pacientes con antecedentes médicos de una prueba hepática anormal han experimentado una exacerbación de la prueba hepática anormal mientras recibían el tratamiento. Se debe monitorizar a los pacientes como corresponda para determinar si tienen deterioro de la función hepática e indicarles que se pongan en contacto con su médico en caso de que presenten signos y síntomas indicativos de lesión hepática, como ictericia y vómitos. En caso de lesión hepática significativa se debe interrumpir el uso de este medicamento.

Trombocitopenia

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

Interrupción del tratamiento

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

Contenido de polisorbato 80 (E 433)

Este medicamento contiene 3 mg de polisorbato 80 en cada vial. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

Contenido de sodio

Antes de la dilución, este medicamento contiene 52 mg de sodio por cada vial de medicamento, equivalente al 2,6 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Cuando se diluye en 100 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), este medicamento contiene 406 mg de sodio por dosis, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Natalizumab está contraindicado en combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad (ver sección 4.3).

Vacunaciones

En un estudio abierto aleatorizado de 60 pacientes con EM recurrente no se observaron diferencias significativas en la respuesta inmunitaria humoral a un antígeno de recuerdo (toxoide tetánico) y se observó una respuesta solo ligeramente más lenta y más atenuada a un neoantígeno (hemocianina de lapa) en pacientes que habían recibido tratamiento con este medicamento durante 6 meses en comparación con un grupo control sin tratar. Las vacunas vivas todavía no se han estudiado.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Si una mujer se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, se debe considerar la interrupción del tratamiento. La evaluación beneficio/riesgo del uso de este medicamento durante el embarazo debe tener en cuenta el estado clínico de la paciente y la posible recurrencia de la actividad de la enfermedad tras interrumpir el medicamento.

Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

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

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

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

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

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

Lactancia

Natalizumab se excreta en la leche materna. No se conoce el efecto de natalizumab en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con natalizumab.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tysabri sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir mareos tras la administración de este medicamento (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos controlados con placebo en 1617 pacientes con EM tratados con natalizumab durante un máximo de 2 años (placebo: 1135), 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 %).

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos, los estudios de seguridad posautorización y las notificaciones espontáneas se presentan a continuación en la Tabla 1. En la clasificación por órganos y sistemas, se enumeran según las siguientes categorías: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1000), muy raras (<1/10 000), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las

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

Tabla 1. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia de las reacciones adversas				
	Muy frecuentes	*Frecuentes*	*Poco frecuentes*	*Raras*	*Frecuencia no conocida*
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis Infección del tracto urinario	Infección por herpes	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Herpes oftálmico	Meningoencefalitis herpética Neuronopatía de células granulares por virus JC Retinopatía herpética necrotizante
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia	Trombocitopenia, Púrpura trombocitopénica inmune Eosinofilia	Anemia hemolítica Hematíes nucleados	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune		
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea				
Trastornos vasculares		Rubefacción			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos			
Trastornos hepatobiliares				Hiperbilirrubinemia	Daño hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Erupción Urticaria		Angioedema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Pirexia Escalofríos Reacción en el lugar de perfusión Reacción en el lugar de inyección	Edema facial		

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia de las reacciones adversas				
	Muy frecuentes	*Frecuentes*	*Poco frecuentes*	*Raras*	*Frecuencia no conocida*
Exploraciones complementarias		Enzima hepática aumentada Presencia de anticuerpo a un fármaco específico			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción relacionada con la perfusión				

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la perfusión (RRP)

En los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, se definió acontecimiento relacionado con la perfusión como un acontecimiento adverso ocurrido durante la perfusión o en el curso 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 este medicamento se observaron reacciones anafilácticas/anafilactoides. Las reacciones de hipersensibilidad se produjeron normalmente durante la perfusión o durante la hora siguiente (ver sección 4.4). Durante el periodo posterior a la comercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad que han cursado con uno o más de los siguientes síntomas asociados: hipotensión, hipertensión, dolor torácico, molestias torácicas, disnea, angioedema, además de síntomas más habituales como erupción cutánea y urticaria.

Inmunogenicidad

En el 10 % de los pacientes se detectaron anticuerpos antinatalizumab en los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años. Aproximadamente un 6 % de los pacientes 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 en solo una ocasión en otro 4 % de los pacientes. La persistencia de los anticuerpos se asoció a una disminución considerable de la eficacia de natalizumab y a un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Otras reacciones relacionadas con la perfusión asociadas con anticuerpos persistentes fueron temblores, náuseas, vómitos y rubefacción (ver sección 4.4).

Si tras aproximadamente 6 meses de tratamiento se sospecha la existencia de anticuerpos persistentes, bien debido a una eficacia reducida o bien a que se produzcan acontecimientos relacionados con la perfusión, estos 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. La naturaleza de las infecciones fue generalmente similar en los pacientes tratados con natalizumab y en los que recibieron placebo. Se comunicó un caso de diarrea por *Cryptosporidium* en ensayos clínicos de EM. En otros ensayos clínicos se han comunicado casos de infecciones oportunistas adicionales, algunas de ellas mortales. La mayoría de los pacientes no interrumpieron el tratamiento con natalizumab durante las infecciones y se recuperaron con un tratamiento adecuado.

En los ensayos clínicos se produjeron infecciones herpéticas (virus varicela-zóster, 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 poscomercialización, se han comunicado casos graves, potencialmente mortales y, algunas veces, mortales, de encefalitis y meningitis causadas por los virus herpes simple o varicela zóster en pacientes con esclerosis múltiple tratados con natalizumab. La duración del tratamiento con natalizumab antes de que ocurrieran estas infecciones osciló entre unos meses y varios años (ver sección 4.4).

En la experiencia poscomercialización, rara vez se han observado casos de NRA en pacientes tratados con este medicamento. Se han producido algunos casos en pacientes con infecciones herpéticas en el sistema nervioso central (p. ej., meningitis y encefalitis herpéticas). Los casos graves de NRA, con afectación de uno o de los dos ojos, ocasionaron ceguera en algunos pacientes. El tratamiento que se reportó en estos casos incluyó antivirales y, en algunos casos, cirugía (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de LMP en ensayos clínicos, en estudios observacionales de farmacovigilancia y durante el periodo de farmacovigilancia pasiva. La LMP suele provocar una discapacidad grave o la muerte (ver sección 4.4). Se han notificado también casos de NCG por VJC durante el uso de Tysabri después de la comercialización. Los síntomas de la de NCG por VJC son similares a los de la LMP.

Acontecimientos hepáticos

Se han notificado casos espontáneos de lesiones hepáticas graves, aumento de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia durante la fase posterior a la comercialización (ver sección 4.4).

Anemia y anemia hemolítica

Se han notificado casos raros de anemia y anemia hemolítica graves en pacientes tratados con este medicamento durante los estudios observacionales poscomercialización.

Efectos en las pruebas de laboratorio

En los ensayos clínicos controlados de 2 años de duración realizados en pacientes con EM, el tratamiento con natalizumab se asoció a aumentos de los números de linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y eritrocitos nucleados circulantes. No se observaron aumentos del número de neutrófilos. Los incrementos de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos con respecto a los valores basales variaron entre el 35 % y el 140 % para los tipos de células individuales, aunque los recuentos celulares medios se mantuvieron dentro de los límites normales con la formulación para administración i.v. Durante el tratamiento con la formulación para la administración i.v. de este medicamento, se observaron pequeñas reducciones de la concentración de hemoglobina (reducción media de 0,6 g/dl), del hematocrito (reducción media del 2 %) y del número de eritrocitos (reducción media de 0,1 x 10^6/l). Todos los cambios en las variables hematológicas se restablecieron hasta los valores previos al tratamiento, generalmente en las 16 semanas siguientes a la última dosis del medicamento, y los cambios no se asociaron a síntomas clínicos. Después de la comercialización, se han recibido informes de eosinofilia (recuento de eosinófilos >1500/mm^3) sin síntomas clínicos. La elevación de los eosinófilos se resolvió en los casos en que se suspendió el tratamiento.

Trombocitopenia

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

Población pediátrica

Se evaluaron acontecimientos adversos graves en 621 pacientes pediátricos con EM, incluidos en un metanálisis (ver también sección 5.1). Dentro de las limitaciones de estos datos, no se identificaron nuevas señales de seguridad en esta población de pacientes. Se notificó 1 caso de meningitis herpética en el metanálisis. No se identificó ningún caso de LMP en el metanálisis, sin embargo, se ha notificado LMP en pacientes pediátricos tratados con natalizumab en el ámbito poscomercialización.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

La seguridad de las dosis superiores a 300 mg no se ha evaluado adecuadamente. La cantidad máxima de natalizumab que se puede administrar de forma segura no se ha determinado.

No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis de natalizumab. El tratamiento consiste en la interrupción del medicamento y el tratamiento sintomático según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, anticuerpos monoclonales, código ATC: L04AG03

Efectos farmacodinámicos

El natalizumab es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión y se une a la subunidad alfa-4 de las integrinas humanas, profusamente expresada en la superficie de todos los leucocitos a excepción de los neutrófilos. En particular, el natalizumab se une a la integrina alfa-4-beta-1, bloqueando la interacción con su receptor análogo, la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1), y a los ligandos osteopontina y segmento de conexión 1 (CS-1), un dominio alternativamente dividido de la fibronectina. El natalizumab bloquea la interacción de la integrina alfa-4-beta-7 con la molécula de adhesión celular de 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 proinflamatorias, se sobreactiva 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 constituye 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

Ensayo clínico AFFIRM

La eficacia como monoterapia ha sido evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego controlado con placebo de 2 años de duración (ensayo AFFIRM) en pacientes con EMRR que habían experimentado al menos 1 brote clínico durante el año anterior a su inclusión y tenían una puntuación entre 0 y 5 en la escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke (EDSS). La mediana de la edad de los pacientes fue de 37 años, y la de la duración de la enfermedad, de 5 años. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir, según una relación de 2 a 1, 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 brotes. Se realizaron anualmente evaluaciones mediante resonancia magnética, utilizando imágenes T1 de lesiones realzadas con gadolinio (Gd) e imágenes T2 de lesiones hiperintensas.

Las características y resultados del ensayo se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Ensayo AFFIRM: principales características y resultados		
Diseño	Monoterapia; ensayo aleatorizado a doble ciego controlado con placebo de grupos paralelos durante 120 semanas	
Sujetos	EMRR (criterios de McDonald)	
Tratamiento	Placebo / Natalizumab 300 mg IV cada 4 semanas	
Variable a un año	Tasa de brotes	
Variable a dos años	Evolución de la EDSS	
Variables secundarias	Variables derivadas de la tasa de brotes / variables derivadas de la RM	
Sujetos	Placebo	Natalizumab
Aleatorizados	315	627
Completaron 1 año	296	609
Completaron 2 años	285	589
Edad, años, mediana (intervalo)	37 (19-50)	36 (18-50)
Historial de EM, años, mediana (intervalo)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Tiempo desde el diagnóstico, años, mediana (intervalo)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Brotes en los últimos 12 meses, mediana (intervalo)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS basal, mediana (intervalo)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
RESULTADOS		
Tasa anual de brotes		
Al cabo de un año (variable primaria)	0,805	0,261
Al cabo de dos años	0,733	0,235

Tabla 2. Ensayo AFFIRM: principales características y resultados		
Un año	Cociente de tasas 0,33 $IC_{95\ \%}$ 0,26; 0,41	
Dos años	Cociente de tasas 0,32 $IC_{95\ \%}$ 0,26; 0,40	
Libres de brotes		
Al cabo de un año	53 %	76 %
Al cabo de dos años	41 %	67 %
Discapacidad		
Proporción que progresaron[1] (confirmación de 12 semanas; resultado principal)	29 %	17 %
	Cociente de riesgo 0,58, $IC_{95\ \%}$ 0,43; 0,73, p<0,001	
Proporción que progresaron[1] (confirmación de 24 semanas)	23 %	11 %
	Cociente de riesgo 0,46, $IC_{95\ \%}$ 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)
[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 o 24 semanas o un aumento de al menos 1,5 puntos de la EDSS desde una EDSS basal = 0 sostenido durante 12 o 24 semanas.		

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

Programa Observacional de Tysabri (TOP, IMA-06-02)

El Programa Observacional de Tysabri (TOP, IMA-06-02) fue un estudio clínico multicéntrico y de un solo grupo que comenzó en el 2007 para evaluar los resultados de seguridad y eficacia de la vida real en pacientes con EM tratados con Tysabri, con los datos de seguimiento de los pacientes durante un periodo máximo de 15 años aproximadamente. El estudio generó datos de 6 319 pacientes en 17 países, incluidos 1 145 pacientes con hasta 10 años de exposición y 102 pacientes con hasta 15 años de exposición.

En general, los resultados de seguridad de los análisis del TOP fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de natalizumab. Los pacientes mostraron reducciones en la tasa anualizada de brotes (TAB) previa al tratamiento, independientemente del número de brotes previos, la escala EDSS inicial, el uso previo de inmunosupresores o el número de tratamientos modificadores de la enfermedad utilizados antes del inicio del tratamiento con natalizumab. En la población general, la TAB fue de 0,17 (IC 95 %: 0,17-0,18) durante los 15 años de seguimiento. La puntuación media en la escala EDSS fue similar desde el inicio (3,5; DE = 1,61) hasta el año 15 (3,4; DE = 1,97) en los pacientes tratados con natalizumab.

Un total de 5 635 pacientes habían recibido otro tratamiento modificador de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento con natalizumab. Los pacientes que cambiaron de interferón beta, acetato de

glatirámero o fingolimod tuvieron resultados de eficacia similares a los de la población general tratada con natalizumab.

Población pediátrica

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

Intervalo extendido de dosis

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

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

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

Administración intravenosa cada 6 semanas

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

El estudio aleatorizó a 499 sujetos de entre 18 y 60 años, con una puntuación en la escala EDSS ≤ 5,5 en la selección, los cuales recibieron, al menos, 1 año de tratamiento con natalizumab IV cada 4 semanas y que estaban clínicamente estables (sin brotes en los últimos 12 meses ni lesiones en T1 realzadas con gadolinio [Gd] en el screening). En el estudio, los sujetos que cambiaron a la pauta de administración cada 6 semanas después de, al menos, un año de tratamiento con natalizumab IV cada 4 semanas fueron evaluados en relación con los sujetos que continuaron el tratamiento IV cada 4 semanas.

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

Tabla 3. Estudio NOVA: principales características y resultados		
Diseño	Monoterapia; ensayo internacional de fase 3b, prospectivo, aleatorizado, intervencional, controlado, abierto, ciego para los evaluadores	
Sujetos	EMRR (criterios de McDonald)	
Administración del tratamiento (parte 1)	Natalizumab cada 4 semanas 300 mg IV	Natalizumab cada 6 semanas 300 mg IV
Aleatorizados	248	251
RESULTADOS		
Población mITT[a] de la parte 1 en la semana 72	242	247
Lesiones nuevas o nuevamente crecientes en T2, desde el inicio hasta la semana 72 Sujetos con número de lesiones = 0	189 (78,1 %)	202 (81,8 %)
= 1	7 (3,6 %)	5 (2,0 %)
= 2	1 (0,5 %)	2 (0,8 %)
= 3	0	0
= 4	0	0
≥5	0	2* (0,8 %)
datos faltantes	45 (18,6 %)	36 (14,6 %)
Media ajustada de lesiones nuevas o nuevamente crecientes hiperintensas en T2 (variable primaria)* IC del 95 %[b,c]	0,05 (0,01, 0,22)	0,20 (0,07, 0,63)
	P = 0,0755	
Proporción de sujetos que presentaron lesiones nuevas o nuevamente crecientes en T2	4,1 %	4,3 %
Proporción de sujetos que presentaron lesiones hipointensas en T1	0,8 %	1,2 %
Proporción de sujetos que presentaron lesiones realzadas con Gd	0,4 %	0,4 %
Tasa anualizada de brotes ajustada	0,00010	0,00013
Proporción de sujetos libres de brotes**	97,6 %	96,9 %
Proporción de sujetos sin empeoramiento en EDSS confirmado a las 24 semanas	92 %	90 %

Tabla 3. Estudio NOVA: principales características y resultados

[a] Población por intención de tratar modificada (mITT), que incluyó a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis del tratamiento del estudio (intervalo estándar de dosis de natalizumab o intervalo extendido de dosis de natalizumab) y tuvieron al menos 1 resultado posbasal en las siguientes evaluaciones de eficacia clínica: evaluaciones de eficacia por RM, brotes, escala expandida del estado de discapacidad (EDSS), prueba de clavijas (9-HPT), prueba de la marcha cronometrada de 25 pies (T25FW), test de símbolos y dígitos (SDMT), cuestionario de satisfacción con el tratamiento (TSQM), escala de impresión clínica global (CGI).

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración repetida por vía intravenosa de una dosis de 300 mg de natalizumab a pacientes con EM, la concentración sérica máxima media observada fue 110 ± 52 µg/ml. La media de las concentraciones promedio de natalizumab en el estado estacionario durante el periodo de administración osciló entre 23 µg/ml y 29 µg/ml en la pauta de administración cada 4 semanas. En todo momento, las concentraciones mínimas medias de la pauta de administración cada 6 semanas fueron menores aproximadamente entre un 60 y un 70 % que las de la pauta de administración cada 4 semanas. El tiempo previsto hasta alcanzar el estado estacionario fue de aproximadamente 24 semanas. El análisis de farmacocinética poblacional incluyó 12 estudios y 1 781 pacientes que recibieron dosis desde 1 a 6 mg/kg y dosis fijas de 150/300 mg.

Distribución

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

Eliminación

La mediana del aclaramiento lineal en la población fue de 6,08 ml/h, (5,75-6,33 ml/h, intervalo de confianza del 95 %) y la mediana de la semivida fue de 28,2 días. El intervalo del percentil 95 de la semivida terminal es de 11,6 a los 46,2 días.

El análisis de población de 1 781 pacientes investigó los efectos sobre la farmacocinética de las covariantes seleccionadas peso corporal, edad, sexo, presencia de anticuerpos antinatalizumab y formulación. Solo el peso corporal, la presencia de anticuerpos antinatalizumab y la formulación utilizada en estudios de fase 2 resultaron influir sobre la eliminación de natalizumab. El aclaramiento de natalizumab aumentó con el peso corporal de un modo menos que proporcional, de forma que un cambio del +/-43 % en el peso corporal dio lugar a un cambio solamente del −33 % al 30 % del aclaramiento. La presencia de anticuerpos antinatalizumab persistentes aumentó el aclaramiento de natalizumab aproximadamente 2,45 veces, consistente con las concentraciones séricas reducidas de

natalizumab que se han observado en los pacientes con resultados positivos persistentes en los análisis de anticuerpos.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

De modo coherente con la actividad farmacológica del natalizumab, el tráfico alterado de linfocitos se tradujo en aumentos del número de leucocitos así como en 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 la alfa-4-integrina.

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato monobásico de sodio monohidrato
Fosfato dibásico de sodio heptahidrato
Cloruro de sodio
Polisorbato 80 (E 433)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Tysabri 300 mg concentrado para solución para perfusión no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

4 años

Solución diluida

La estabilidad física y química de la solución diluida se ha demostrado durante 72 horas entre 2 ºC y 8 ºC y hasta 30 ºC.
Desde el punto de vista microbiológico, se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de la dilución con 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9 %). De no ser así, la solución diluida debe conservarse entre 2 °C y 8 °C y ser perfundida en un plazo máximo de 24 horas tras la dilución. Los periodos de conservación durante el empleo y las condiciones anteriores son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Un vial por caja.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso:

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

- Use una técnica aséptica para preparar la solución para perfusión intravenosa. Retire la cápsula levadiza del vial. Inserte la aguja de la jeringa en el vial, a través del centro del tapón, y aspire 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 para que se mezcle completamente. No agite.

- Este medicamento no se debe mezclar con otros fármacos ni diluyentes.

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

- El medicamento diluido debe usarse lo antes posible y en un plazo máximo de 24 horas tras la dilución. Si el medicamento diluido se conserva entre 2 °C y 8 °C (no congelar), debe dejarse que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la perfusión.

- La solución diluida está prevista para ser perfundida por vía intravenosa durante 1 hora, a una velocidad aproximada de 2 ml por minuto.

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

- Los viales son para un solo uso.

- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se debe realizar de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/346/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27/junio/2006
Fecha de la última renovación: 18/abril/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tysabri 150 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro contiene 150 mg de natalizumab.

Natalizumab es un anticuerpo humanizado recombinante anti-α4-integrina producido en una línea celular murina mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Cada jeringa precargada contiene 0,4 mg de polisorbato 80 en 1 ml de solución inyectable (ver sección 4.4 para información adicional).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución de incolora a ligeramente amarilla y de ligeramente opalescente a opalescente con un pH de 5,8-6,4 y una osmolalidad de 114-144 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido un tratamiento completo y adecuado con al menos un tratamiento modificador de la enfermedad (para excepciones e información sobre los periodos de reposo farmacológico (lavado), ver las secciones 4.4 y 5.1).

o bien

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

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento será iniciado y supervisado en todo momento por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas con fácil acceso a un servicio de RM. Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas tempranos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Los pacientes tratados con este medicamento deben recibir la tarjeta para el paciente y ser informados de los riesgos del medicamento (ver también el prospecto).
En caso de administración por un profesional sanitario fuera del ámbito hospitalario, autoadministración o administración por un cuidador (ver más abajo), se debe proporcionar la lista de verificación previa a la administración (ver Orientación formativa en la sección 4.4).

Después de dos años de tratamiento, los pacientes deben ser informados de nuevo sobre los riesgos, especialmente del mayor riesgo de LMP, y recibir instrucciones junto con sus cuidadores sobre los signos y síntomas precoces de la LMP.

Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad y de acceso a un servicio de resonancia magnética. Se dispone de datos limitados para la formulación subcutánea en la población de pacientes sin tratamiento previo con Tysabri (ver sección 4.4).

Es posible que algunos pacientes hayan estado expuestos a medicamentos inmunosupresores (p. ej., mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina). Estos medicamentos pueden causar una inmunosupresión prolongada, incluso después de suspender la administración. Por consiguiente, el médico debe confirmar que estos pacientes no están inmunocomprometidos antes de iniciar el tratamiento (ver sección 4.4).

Posología

La dosis recomendada para la administración subcutánea es de 300 mg cada 4 semanas. Como cada jeringa precargada contiene 150 mg de natalizumab, es necesario administrar dos jeringas precargadas.

Se debe reconsiderar detenidamente la continuación 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 (perfusión intravenosa) a los 2 años mediante ensayos doble ciego controlados. Después de 2 años, la continuación del tratamiento debe considerarse solo después de volver a evaluar los posibles efectos beneficiosos y riesgos. Los pacientes deben ser reinformados sobre los factores de riesgo de LMP, como la duración del tratamiento, el uso de inmunosupresores antes de recibir el medicamento y la presencia de anticuerpos frente al virus de John Cunningham (VJC) (ver sección 4.4).

Readministración

No se ha establecido la eficacia de la readministración (para obtener más información acerca de la seguridad, ver sección 4.4).

Cualquier cambio en la vía de administración del medicamento debe realizarse 4 semanas después de la dosis anterior.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes mayores de 65 años debido a la falta de datos en esta población.

Insuficiencia renal y hepática

No se han realizado estudios para investigar los efectos de la insuficiencia renal o hepática.

Los mecanismos de eliminación y los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales sugieren que no serían necesarios ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes de hasta 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1.

Forma de administración

Tysabri 150 mg solución inyectable en jeringa precargada es únicamente para inyección subcutánea (SC). No está indicado para perfusión intravenosa (IV).

Deben administrarse dos jeringas precargadas (dosis total de 300 mg), una tras otra sin un retraso significativo. La segunda inyección debe administrarse no más tarde de 30 minutos después de la primera inyección.

Los lugares para la administración de la inyección subcutánea son el muslo, el abdomen (al menos a 6 cm del ombligo) o la cara posterior de la parte superior del brazo (únicamente en caso de inyección por un profesional sanitario o un cuidador). La inyección no debe administrarse en una zona del cuerpo donde la piel esté irritada, enrojecida, amoratada, infectada o que tenga cicatrices en modo alguno. Al extraer la jeringa del lugar de inyección, se debe soltar el émbolo mientras se tira de la aguja hacia afuera. Soltar el émbolo hará que el protector de la aguja cubra la aguja. La segunda inyección debe administrarse a una distancia mayor de 3 cm del lugar de la primera inyección (consultar las instrucciones para la administración al final del prospecto).

Durante las primeras seis dosis de natalizumab, los pacientes tratados con natalizumab por primera vez deben estar bajo observación durante la administración de la inyección y durante 1 hora después de finalizada para detectar posibles signos y síntomas de reacciones relacionadas con la inyección, incluyendo hipersensibilidad. Para los pacientes que reciben actualmente natalizumab y que ya han recibido al menos seis dosis, independientemente de la vía de administración de natalizumab utilizada para las primeras seis dosis, el tiempo de observación de 1 hora después de la inyección en las siguientes inyecciones subcutáneas puede reducirse o eliminarse según el criterio clínico si los pacientes no han tenido ninguna reacción relacionada con la inyección/perfusión.

Administración fuera del ámbito hospitalario

Se puede considerar la administración de inyecciones de natalizumab por un profesional sanitario fuera del ámbito hospitalario (p. ej., en casa) en pacientes que previamente hayan tolerado bien al menos seis dosis de natalizumab, es decir, que no hayan presentado reacciones de hipersensibilidad. La decisión de que un paciente reciba inyecciones fuera del ámbito hospitalario se debe tomar después de la evaluación y recomendación del médico especialista. Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas tempranos de la LMP (ver sección 4.4 para más información sobre la LMP y las guías formativas).

Autoadministración o administración por un cuidador

Se puede considerar la autoadministración por el paciente o la administración por un cuidador en pacientes que hayan tolerado bien al menos seis dosis de natalizumab previamente, por ejemplo, que no hayan presentado reacciones de hipersensibilidad. La decisión se debe tomar después de la evaluación y recomendación del médico especialista.

Los pacientes o cuidadores deben administrar al menos dos dosis por vía SC (dos inyecciones cada una) bajo la supervisión de un profesional sanitario. Se les debe indicar que lean la tarjeta para el paciente y revisen la lista de verificación previa a la administración antes de cada dosis. Se debe advertir a los pacientes o cuidadores que permanezcan atentos a los signos y síntomas tempranos de la LMP (ver sección 4.4 para más información sobre la LMP y las guías formativas) y, si se produce una reacción de hipersensibilidad, que interrumpan la administración y acudan al médico inmediatamente.

Después de un intervalo de 3 meses o más sin tratamiento, las seis dosis siguientes se deben administrar bajo la supervisión de un profesional sanitario debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunosupresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos; ver las secciones 4.4 y 4.8).

Combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad.

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

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

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

- Presencia de anticuerpos anti-VJC.
- Duración del tratamiento, especialmente, a partir de 2 años. Después de dos años de tratamiento, todos los pacientes deben ser informados de nuevo sobre el riesgo de LMP con este medicamento.
- Uso de inmunosupresores antes del tratamiento con este medicamento.

Los pacientes con anticuerpos anti-VJC positivos corren un mayor riesgo de desarrollar LMP que aquellos con anticuerpos anti-VJC negativos. Los pacientes que presentan los tres factores de riesgo de LMP (es decir, los que tienen anticuerpos anti-VJC positivos **y** han recibido más de 2 años de tratamiento con este medicamento **y** han recibido tratamiento inmunosupresor previo) tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir LMP.

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

En pacientes con anticuerpos anti-VJC positivos, la administración de natalizumab en intervalo extendido de dosis (intervalo medio de dosis de aproximadamente 6 semanas) sugiere un menor riesgo de LMP comparado con el intervalo autorizado de dosis. Se requiere precaución si se administra en intervalo extendido de dosis, ya que la eficacia no se ha establecido y actualmente se desconoce la relación beneficio/riesgo asociada (ver sección 5.1). La disminución del riesgo de LMP se basa en los

datos de la vía de administración intravenosa. No se dispone de datos clínicos sobre la seguridad o la eficacia de este intervalo extendido de dosis con la vía de administración subcutánea. Para más información, consultar la "Guía para profesionales sanitarios".

Los pacientes considerados de alto riesgo con este tratamiento únicamente deben continuar el tratamiento si los beneficios son mayores que los riesgos. Puede consultar la estimación del riesgo de LMP en los diferentes subgrupos de pacientes en la "Guía para profesionales sanitarios".

Determinación de anticuerpos anti-VJC

La determinación de anticuerpos anti-VJC proporciona información de apoyo para la estratificación del riesgo del tratamiento con este medicamento. Se recomienda determinar los anticuerpos anti-VJC en suero antes del comienzo del tratamiento o en los pacientes tratados con el medicamento cuando no se conozca el estado de anticuerpos. Los pacientes con anticuerpos anti-VJC negativos pueden aún estar en riesgo de LMP por motivos tales como una nueva infección por virus JC, un estado de anticuerpos fluctuante o un resultado falso negativo en las pruebas. Se aconseja repetir la determinación cada 6 meses en los pacientes con anticuerpos anti-VJC negativos. En los pacientes con índice bajo y que no han recibido tratamiento inmunosupresor previo se recomienda repetir la determinación cada 6 meses una vez que hayan alcanzado los 2 años de tratamiento.

El análisis de anticuerpos anti-VJC (ELISA) no debe utilizarse para diagnosticar la LMP. El uso de plasmaféresis/recambio plasmático (PLEX) o de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) puede afectar a la interpretación correcta de la determinación de anticuerpos anti-VJC en suero. No se debe realizar la determinación de anticuerpos anti-VJC a los pacientes hasta que hayan transcurrido al menos 2 semanas desde la plasmaféresis debido a la eliminación de los anticuerpos del suero, o hasta que hayan transcurrido 6 meses desde la administración de IgIV (es decir, 6 meses = 5 semividas de las inmunoglobulinas).

Para más información sobre la determinación de anticuerpos anti-VJC, consultar la "Guía para profesionales sanitarios".

Detección de la LMP mediante RM

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

- Pacientes que presentan los tres factores de riesgo de LMP (es decir, con anticuerpos anti-VJC positivos **y** que han sido tratados con este medicamente durante más de 2 años **y** han recibido tratamiento inmunosupresor previo),

o

- Pacientes con un índice alto de anticuerpos anti-VJC que han recibido tratamiento con este medicamento durante más de 2 años y no han recibido tratamiento inmunosupresor previo.

La evidencia actual sugiere que el riesgo de LMP es bajo si el índice es menor o igual a 0,9 y aumenta sustancialmente cuando el índice alcanza valores superiores a 1,5 en pacientes que han estado en tratamiento con este medicamento durante más de 2 años (para más información, consultar la "Guía para profesionales sanitarios").

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

Para obtener más información sobre la gestión del riesgo de LMP en los pacientes tratados con natalizumab, los médicos deben consultar la "Guía para profesionales sanitarios".

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

El médico especialista 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 posiblemente indicativos de LMP o de NCG por VJC. Si existen dudas, deberá considerarse la posibilidad de realizar nuevas pruebas, tales como un estudio de resonancia magnética, preferiblemente con contraste (en comparación con el estudio basal realizado antes del tratamiento), un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y nuevas evaluaciones neurológicas, como se describe en la "Guía para profesionales sanitarios" (ver la Guía informativa). Una vez que el médico haya descartado una LMP y/o NCG por VJC (si es necesario, repitiendo las investigaciones clínicas, las imágenes y/o los análisis, si persisten las sospechas clínicas), podrá reanudarse la administración.

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

Se han notificado casos de LMP tras la suspensión de este medicamento en pacientes que no tenían hallazgos sugerentes de LMP en el momento de la suspensión. Los pacientes y los médicos deben continuar siguiendo el mismo protocolo de monitorización y permanecer atentos durante unos 6 meses después de la suspensión de natalizumab ante la aparición de signos o síntomas nuevos que puedan sugerir una LMP.

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

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

Basándose en un análisis retrospectivo de pacientes tratados con natalizumab desde su aprobación, no se han observado diferencias en la supervivencia 2 años después del diagnóstico de LMP entre los pacientes que recibieron PLEX y los que no. Para otras consideraciones sobre el tratamiento de la LMP, ver la "Guía para profesionales sanitarios".

<u>LMP y SIRI (Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune)</u>

El SIRI ocurre en casi todos los pacientes con LMP tratados con este medicamento después de la interrupción de la administración del medicamento o su eliminación. El SIRI parece deberse a la reconstitución de la respuesta inmunitaria en pacientes con LMP, que puede originar complicaciones neurológicas graves y puede ser mortal. Los pacientes deben mantenerse bajo observación para detectar la aparición del SIRI y recibir el tratamiento adecuado de la inflamación asociada durante la recuperación de la LMP (para más información, ver la "Guía para profesionales sanitarios").

<u>Infecciones, incluidas otras infecciones oportunistas</u>

Aunque se han comunicado otras infecciones oportunistas con el uso de este medicamento, principalmente en pacientes con enfermedad de Crohn inmunodeprimidos o con enfermedades concomitantes importantes, actualmente no puede descartarse un aumento del riesgo de otras infecciones oportunistas con el uso del medicamento en pacientes que no sufran estas enfermedades concomitantes. Se han detectado también infecciones oportunistas en pacientes con EM tratados con este medicamento en monoterapia (ver sección 4.8).

Este tratamiento aumenta el riesgo de desarrollar encefalitis y meningitis causadas por los virus herpes simple y varicela zóster. Se han notificado casos graves, potencialmente mortales y, algunas veces, mortales, en el ámbito poscomercialización en pacientes con esclerosis múltiple que reciben el

tratamiento (ver sección 4.8). Si se desarrolla encefalitis o meningitis herpéticas, se debe suspender el tratamiento con el medicamento y se debe administrar el tratamiento adecuado para tratar la encefalitis o la meningitis herpéticas.

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

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

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

Orientación formativa

Todos los médicos que tengan intención de prescribir este medicamento deben conocer bien la “Guía para profesionales sanitarios”.

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

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

Los profesionales sanitarios que administren natalizumab inyectable por vía subcutánea fuera del ámbito hospitalario, p. ej., en casa, deben revisar la lista de verificación previa a la administración para cada paciente antes de cada administración. En caso de administración por el paciente o un cuidador, se les debe indicar que revisen la lista de verificación previa a la administración antes de cada dosis.

Hipersensibilidad

Se han asociado reacciones de hipersensibilidad a este medicamento, incluidas reacciones sistémicas graves para la perfusión intravenosa (ver sección 4.8).

Generalmente, estas reacciones se produjeron en un plazo de una hora después de la administración. El riesgo de hipersensibilidad fue mayor con las primeras perfusiones y en los pacientes expuestos nuevamente al tratamiento después de una breve exposición inicial (una o dos perfusiones) y un periodo prolongado (3 meses o más) sin tratamiento. Sin embargo, debe considerarse el riesgo de reacciones de hipersensibilidad en cada administración.

Los pacientes deben estar bajo observación durante la administración de las inyecciones subcutáneas y durante 1 hora después de finalizada para detectar posibles signos y síntomas de reacciones relacionadas con la inyección, incluyendo hipersensibilidad (ver las secciones 4.2 y 4.8). Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad. En caso de administración por el paciente o un cuidador, se les debe informar de los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, se debe advertir a los pacientes o cuidadores que interrumpan la administración y acudan al médico inmediatamente.

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

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

Se dispone de datos limitados para la formulación subcutánea en la población de pacientes sin tratamiento previo con Tysabri (ver sección 5.1).

Tratamiento concomitante con inmunosupresores

No se ha establecido plenamente la seguridad y la eficacia de este medicamento en combinación con otros tratamientos inmunosupresores o antineoplásicos. El uso concomitante de este medicamento con estos fármacos puede incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, por lo que está contraindicado (ver sección 4.3).

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

Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Los pacientes con antecedentes de tratamiento con fármacos inmunosupresores presentan un mayor riesgo de LMP.

Los datos de un estudio observacional demostraron que el grupo de pacientes que cambian de fingolimod, fumarato de dimetilo o teriflunomida a natalizumab no presentan un mayor riesgo de LMP, en comparación con el grupo de pacientes que cambian de interferón beta o acetato de glatirámero.

No se han realizado estudios para evaluar la seguridad de natalizumab cuando se cambia a los pacientes desde tratamientos modificadores de la enfermedad distintos del interferón beta, acetato de glatirámero, fingolimod, fumarato de dimetilo y teriflunomida. Se desconoce si los pacientes que cambian de otros tratamientos a natalizumab presentan un mayor riesgo de LMP, en comparación con los que cambian de los tratamientos modificadores de la enfermedad mencionados anteriormente, por lo que estos pacientes deben ser controlados con más frecuencia (es decir, al igual que ocurre con los pacientes que cambian de un tratamiento con inmunosupresores a natalizumab).

Debe tenerse precaución en los pacientes que hayan recibido previamente inmunosupresores a fin de dejar transcurrir el tiempo suficiente para que se recupere la función inmunitaria. Los médicos deben evaluar cada caso individual para determinar si existen signos de inmunodepresión antes de comenzar el tratamiento (ver sección 4.3).

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

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

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

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

Teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, la eliminación de la teriflunomida del plasma puede llevar desde varios meses hasta 2 años. Se recomienda utilizar un procedimiento de eliminación acelerada, tal como se indica en la ficha técnica o resumen de las características del producto de la teriflunomida, o como alternativa el periodo de reposo farmacológico (lavado) debe tener una duración mínima de 3,5 meses. Se debe prestar especial atención a los posibles efectos inmunitarios concomitantes cuando se cambia a los pacientes de teriflunomida a este medicamento.

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

Inmunogenicidad

Los agravamientos de la enfermedad o los acontecimientos relacionados con la inyección pueden indicar la formación de anticuerpos contra el natalizumab. En estos casos, hay que evaluar la presencia de anticuerpos y, si estos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de al menos 6 semanas, debe interrumpirse el tratamiento, ya que los anticuerpos persistentes se asocian con una reducción importante de la eficacia de este medicamento y un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.8).

Puesto que los pacientes que han recibido una breve exposición inicial a este medicamento y que después han permanecido durante un periodo prolongado sin tratamiento tienen un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos antinatalizumab y/o hipersensibilidad tras la readministración, debe evaluarse la presencia de anticuerpos y, si estos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de al menos 6 semanas, el paciente no debe recibir más tratamiento con natalizumab (ver sección 5.1).

Acontecimientos hepáticos

Se han notificado acontecimientos adversos graves y espontáneos de lesiones hepáticas durante la fase posterior a la comercialización (ver sección 4.8). Estas lesiones hepáticas se pueden producir en cualquier momento durante el tratamiento, incluso después de la primera dosis. En algunos casos, la reacción volvió a aparecer cuando se reinició el tratamiento. Algunos pacientes con antecedentes médicos de una prueba hepática anormal han experimentado una exacerbación de la prueba hepática anormal mientras recibían el tratamiento. Se debe monitorizar a los pacientes como corresponda para determinar si tienen deterioro de la función hepática e indicarles que se pongan en contacto con su médico en caso de que presenten signos y síntomas indicativos de lesión hepática, como ictericia y vómitos. En caso de lesión hepática significativa se debe interrumpir el uso de este medicamento.

Trombocitopenia

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

Interrupción del tratamiento

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

Contenido de polisorbato 80 (E 433)

Este medicamento contiene 0,4 mg de polisorbato 80 en cada jeringa precargada equivalente a 0,8 mg por dosis. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis (300 mg de natalizumab), esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Natalizumab está contraindicado en combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad (ver sección 4.3).

Vacunaciones

En un estudio abierto aleatorizado de 60 pacientes con EM recurrente no se observaron diferencias significativas en la respuesta inmunitaria humoral a un antígeno de recuerdo (toxoide tetánico) y se observó una respuesta solo ligeramente más lenta y más atenuada a un neoantígeno (hemocianina de lapa) en pacientes que habían recibido tratamiento con este medicamento durante 6 meses en comparación con un grupo control sin tratar. Las vacunas vivas todavía no se han estudiado.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Si una mujer se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, se debe considerar la interrupción del tratamiento. La evaluación beneficio/riesgo del uso de este medicamento durante el embarazo debe tener en cuenta el estado clínico de la paciente y la posible recurrencia de la actividad de la enfermedad tras interrumpir el medicamento.

Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Los datos de los ensayos clínicos, un registro de embarazos prospectivo, los casos poscomercialización y la literatura disponible no sugieren un efecto de la exposición a este medicamento en el embarazo.

El registro prospectivo de embarazos de Tysabri que ya ha finalizado contenía 355 embarazos con resultados disponibles. Hubo 316 nacidos vivos, en 29 de los cuales se notificaron defectos

congénitos. Dieciséis de los 29 se clasificaron como defectos mayores. La tasa de defectos se corresponde con las notificadas en otros registros de embarazos de pacientes con esclerosis múltiple. No hay indicios que apunten a un patrón específico de defectos congénitos con este medicamento.

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

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

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

Lactancia

Natalizumab se excreta en la leche materna. No se conoce el efecto de natalizumab en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con natalizumab.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tysabri sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir mareos tras la administración de natalizumab (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad observado para natalizumab administrado por vía subcutánea fue consistente con el perfil de seguridad conocido del natalizumab administrado por vía intravenosa, a excepción del dolor en el lugar de inyección. La frecuencia total de dolor en el lugar de inyección fue frecuente en un 4 % (3/71) de los sujetos que recibieron natalizumab 300 mg, cada 4 semanas, por vía subcutánea.

En ensayos controlados con placebo en 1 617 pacientes con EM tratados con natalizumab (perfusión intravenosa) 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 %).

En ensayos clínicos en 6 786 pacientes tratados con natalizumab (perfusión intravenosa e inyección subcutánea), las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de natalizumab fueron cefalea (32 %), nasofaringitis (27 %), fatiga (23 %), infección del tracto urinario (16 %), náuseas (15 %), artralgia (14 %) y mareo (11 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos, los estudios de seguridad posautorización y las notificaciones espontáneas se presentan a continuación en la Tabla 1. En la clasificación por

órganos y sistemas, se enumeran según las siguientes categorías: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1 000), muy raras (<1/10 000), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia de las reacciones adversas				
	Muy frecuentes	*Frecuentes*	*Poco frecuentes*	*Raras*	*Frecuencia no conocida*
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis Infección del tracto urinario	Infección por herpes	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Herpes oftálmico	Meningoencefalitis herpética Neuronopatía de células granulares por virus JC Retinopatía herpética necrotizante
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia	Trombocitopenia, Púrpura trombocitopénica inmune Eosinofilia	Anemia hemolítica Hematíes nucleados	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune		
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea				
Trastornos vasculares		Rubefacción			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos			
Trastornos hepatobiliares				Hiperbilirrubinemia	Daño hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Erupción Urticaria		Angioedema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Pirexia Escalofríos Reacción en el lugar de perfusión Reacción en el lugar de inyección	Edema facial		

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia de las reacciones adversas				
	Muy frecuentes	*Frecuentes*	*Poco frecuentes*	*Raras*	*Frecuencia no conocida*
Exploraciones complementarias		Enzima hepática aumentada Presencia de anticuerpo a un fármaco específico			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción relacionada con la perfusión				

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad generalmente ocurrieron en el plazo de una hora después de finalizar la administración de las inyecciones subcutáneas. El número de pacientes analizados en los estudios DELIVER y REFINE fue bajo (ver sección 5.1).

En los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM que recibían natalizumab por vía intravenosa durante un periodo de 2 años, se observaron reacciones de hipersensibilidad en el 4 % de los pacientes. En menos del 1 % de los pacientes que recibieron este medicamento se observaron reacciones anafilácticas/anafilactoides. Las reacciones de hipersensibilidad se produjeron normalmente durante la perfusión o durante la hora siguiente (ver sección 4.4). Durante el periodo posterior a la comercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad que han cursado 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 que recibieron natalizumab por vía intravenosa durante un periodo de 2 años. Aproximadamente un 6 % de los pacientes 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 en solo una ocasión en otro 4 % de los pacientes. La persistencia de los anticuerpos se asoció a una disminución considerable de la eficacia de natalizumab y a un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Otras reacciones relacionadas con la perfusión asociadas con anticuerpos persistentes fueron temblores, náuseas, vómitos y rubefacción (ver sección 4.4). En el ensayo DELIVER de 32 semanas en pacientes con EM sin exposición previa a natalizumab, se desarrollaron anticuerpos antinatalizumab persistentes en 1 sujeto (4 %) de los 26 sujetos que recibieron natalizumab por vía subcutánea. Los anticuerpos se detectaron solo en una ocasión en otros 5 sujetos (19 %). En el ensayo REFINE de 60 semanas en pacientes con EM, ningún sujeto (136 sujetos) que cambió de la administración intravenosa de natalizumab a la administración subcutánea presentó AAF detectables durante el ensayo (ver sección 5.1).

Si tras aproximadamente 6 meses de tratamiento se sospecha la existencia de anticuerpos persistentes, bien debido a una eficacia reducida o bien a que se produzcan acontecimientos relacionados con la perfusión, estos 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 (por vía intravenosa) como en el de los que recibieron placebo. La naturaleza de las infecciones fue generalmente similar en los pacientes tratados con natalizumab y en los que recibieron placebo. Se comunicó un caso de diarrea por *Cryptosporidium* en ensayos clínicos de EM. En otros ensayos clínicos se han comunicado casos de infecciones oportunistas adicionales, algunas de ellas mortales. La mayoría de los pacientes no interrumpieron el tratamiento con natalizumab durante las infecciones y se recuperaron con un tratamiento adecuado.

En los ensayos clínicos (formulación intravenosa) se produjeron infecciones herpéticas (virus varicela-zóster, 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 poscomercialización, se han comunicado casos graves, potencialmente mortales y, algunas veces, mortales, de encefalitis y meningitis causadas por los virus herpes simple o varicela zóster en pacientes con esclerosis múltiple tratados con natalizumab. La duración del tratamiento con natalizumab antes de que ocurrieran estas infecciones osciló entre unos meses y varios años (ver sección 4.4).

En la experiencia poscomercialización, rara vez se han observado casos de NRA en pacientes tratados con este medicamento. Se han producido algunos casos en pacientes con infecciones herpéticas en el sistema nervioso central (p. ej., meningitis y encefalitis herpéticas). Los casos graves de NRA, con afectación de uno o de los dos ojos, ocasionaron ceguera en algunos pacientes. El tratamiento que se reportó en estos casos incluyó antivirales y, en algunos casos, cirugía (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de LMP en ensayos clínicos, en estudios observacionales de farmacovigilancia y durante el periodo de farmacovigilancia pasiva. La LMP suele provocar una discapacidad grave o la muerte (ver sección 4.4). Se han notificado también casos de NCG por VJC durante el uso de este medicamento después de la comercialización. Los síntomas de la de NCG por VJC son similares a los de la LMP.

Acontecimientos hepáticos

Se han notificado casos espontáneos de lesiones hepáticas graves, aumento de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia durante la fase posterior a la comercialización (ver sección 4.4).

Anemia y anemia hemolítica

Se han notificado casos raros de anemia y anemia hemolítica graves en pacientes tratados con natalizumab durante los estudios observacionales poscomercialización.

Efectos en las pruebas de laboratorio

En los ensayos clínicos controlados de 2 años de duración realizados en pacientes con EM, el tratamiento con natalizumab se asoció a aumentos de los números de linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y eritrocitos nucleados circulantes. No se observaron aumentos del número de neutrófilos. Los incrementos de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos con respecto a los valores basales variaron entre el 35 % y el 140 % para los tipos de células individuales, aunque los recuentos celulares medios se mantuvieron dentro de los límites normales con la administración por perfusión intravenosa. Durante el tratamiento con la formulación para administración i.v. de este medicamento, se observaron pequeñas reducciones de la concentración de hemoglobina (reducción media de 0,6 g/dl), del hematocrito (reducción media del 2 %) y del número de eritrocitos (reducción media de 0,1 x 10^6/l). Todos los cambios en las variables hematológicas se restablecieron hasta los valores previos al tratamiento, generalmente en las 16 semanas siguientes a la última dosis del

medicamento, y los cambios no se asociaron a síntomas clínicos. Después de la comercialización, se han recibido informes de eosinofilia (recuento de eosinófilos >1 500/mm^3) sin síntomas clínicos. La elevación de los eosinófilos se resolvió en los casos en que se suspendió el tratamiento.

Trombocitopenia

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

Población pediátrica

Se evaluaron acontecimientos adversos graves en 621 pacientes pediátricos con EM, incluidos en un metanálisis (ver también sección 5.1). Dentro de las limitaciones de estos datos, no se identificaron nuevas señales de seguridad en esta población de pacientes. Se notificó 1 caso de meningitis herpética en el metanálisis. No se identificó ningún caso de LMP en el metanálisis, sin embargo, se ha notificado LMP en pacientes pediátricos tratados con natalizumab en el ámbito poscomercialización.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

La seguridad de las dosis superiores a 300 mg no se ha evaluado adecuadamente. La cantidad máxima de natalizumab que se puede administrar de forma segura no se ha determinado.

No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis de natalizumab. El tratamiento consiste en la interrupción del medicamento y el tratamiento sintomático según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, anticuerpos monoclonales, código ATC: L04AG03

Efectos farmacodinámicos

El natalizumab es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión y se une a la subunidad alfa-4 de las integrinas humanas, profusamente expresada en la superficie de todos los leucocitos a excepción de los neutrófilos. En particular, el natalizumab se une a la integrina alfa-4-beta-1, bloqueando la interacción con su receptor análogo, la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1), y a los ligandos osteopontina y segmento de conexión 1 (CS-1), un dominio alternativamente dividido de la fibronectina. El natalizumab bloquea la interacción de la integrina alfa-4-beta-7 con la molécula de adhesión celular de 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 proinflamatorias, se sobreactiva 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 constituye 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.

Se estima que la CE_{50} de la unión de natalizumab a la integrina alfa-4-beta-1 es de 2,04 mg/l según un modelo de farmacocinética/farmacodinámica poblacional. No hubo diferencias en la unión a la integrina alfa-4-beta-1 después de la administración subcutánea o intravenosa de 300 mg de natalizumab cada 4 semanas. La farmacodinamia media (saturación de alfa-4 en linfocitos mononucleares) fue similar entre las pautas de administración intravenosa cada 6 semanas y cada 4 semanas, con una diferencia en el porcentaje medio de saturación de alfa-4 que osciló entre el 9 y el 16 %.

Eficacia clínica

Basándose en las similitudes en la farmacocinética y la farmacodinámica entre la administración intravenosa y subcutánea, se proporcionan los datos de eficacia de la perfusión intravenosa, así como los de los pacientes que recibieron la inyección subcutánea.

Ensayo clínico AFFIRM

La eficacia como monoterapia de la perfusión intravenosa ha sido evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego controlado con placebo de 2 años de duración (ensayo AFFIRM) en pacientes con EMRR que habían experimentado al menos 1 brote clínico durante el año anterior a su inclusión y tenían una puntuación entre 0 y 5 en la escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke (EDSS). La mediana de la edad de los pacientes fue de 37 años, y la de la duración de la enfermedad, de 5 años. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir, según una relación de 2 a 1, natalizumab 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 brotes. Se realizaron anualmente evaluaciones mediante resonancia magnética, utilizando imágenes T1 de lesiones realzadas con gadolinio (Gd) e imágenes T2 de lesiones hiperintensas.

Las características y resultados del ensayo se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Ensayo AFFIRM: principales características y resultados

Diseño	Monoterapia; ensayo aleatorizado a doble ciego controlado con placebo de grupos paralelos durante 120 semanas	
Sujetos	EMRR (criterios de McDonald)	
Tratamiento	Placebo / Natalizumab 300 mg IV cada 4 semanas	
Variable a un año	Tasa de brotes	
Variable a dos años	Evolución de la EDSS	
Variables secundarias	Variables derivadas de la tasa de brotes / variables derivadas de la RM	
Sujetos	Placebo	Natalizumab
Aleatorizados	315	627
Completaron 1 año	296	609

Tabla 2. Ensayo AFFIRM: principales características y resultados		
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)
Brotes en los últimos 12 meses, mediana (intervalo)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS basal, mediana (intervalo)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
RESULTADOS		
Tasa anual de brotes		
Al cabo de un año (variable primaria)	0,805	0,261
Al cabo de dos años	0,733	0,235
Un año	Cociente de tasas 0,33 $IC_{95\,\%}$ 0,26; 0,41	
Dos años	Cociente de tasas 0,32 $IC_{95\,\%}$ 0,26; 0,40	
Libres de brotes		
Al cabo de un año	53 %	76 %
Al cabo de dos años	41 %	67 %
Discapacidad		
Proporción que progresaron[1] (confirmación de 12 semanas; resultado principal)	29 %	17 %
	Cociente de riesgo 0,58, $IC_{95\,\%}$ 0,43; 0,73, p<0,001	
Proporción que progresaron[1] (confirmación de 24 semanas)	23 %	11 %
	Cociente de riesgo 0,46, $IC_{95\,\%}$ 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)

[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 o 24 semanas o un aumento de al menos 1,5 puntos de la EDSS desde una EDSS basal = 0 sostenido durante 12 o 24 semanas.

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

Programa Observacional de Tysabri (TOP, IMA-06-02)

El Programa Observacional de Tysabri (TOP, IMA-06-02) fue un estudio clínico multicéntrico y de un solo grupo que comenzó en el 2007 para evaluar los resultados de seguridad y eficacia de la vida real en pacientes con EM tratados con Tysabri, con los datos de seguimiento de los pacientes durante un periodo máximo de 15 años aproximadamente. El estudio generó datos de 6 319 pacientes en 17 países, incluidos 1 145 pacientes con un hasta 10 años de exposición y 102 pacientes con hasta 15 años de exposición.

En general, los resultados de seguridad de los análisis del TOP fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de natalizumab. Los pacientes mostraron reducciones en la tasa anualizada de brotes (TAB) previa al tratamiento, independientemente del número de brotes previos, la escala EDSS inicial, el uso previo de inmunosupresores o el número de tratamientos modificadores de la enfermedad utilizados antes del inicio del tratamiento con natalizumab. En la población general, la TAB fue de 0,17 (IC 95 %: 0,17-0,18) durante los 15 años de seguimiento. La puntuación media en la escala EDSS fue similar desde el inicio (3,5; DE = 1,61) hasta el año 15 (3,4; DE = 1,97) en los pacientes tratados con natalizumab.

Un total de 5 635 pacientes habían recibido otro tratamiento modificador de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento con natalizumab. Los pacientes que cambiaron de interferón beta, acetato de glatirámero o fingolimod tuvieron resultados de eficacia similares a los de la población general tratada con natalizumab.

Población pediátrica

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

Intervalo extendido de dosis

En un análisis retrospectivo preespecificado de pacientes con anticuerpos anti-VJC positivos de EE. UU. tratados con Tysabri administrado por vía intravenosa (Programa de Prescripción TOUCH), se comparó el riesgo de LMP entre los pacientes tratados con el intervalo autorizado de dosis y los pacientes tratados con el intervalo extendido de dosis durante los 18 últimos meses de exposición (IED, intervalo medio de dosis de aproximadamente 6 semanas). La mayoría (85 %) de los pacientes con intervalo extendido de dosis (IED) había recibido la dosis con intervalo autorizado de dosis durante ≥1 año antes de cambiar a IED. El análisis mostró un menor riesgo de LMP en los pacientes tratados con intervalo extendido de dosis, IED (hazard ratio = 0,06 IC 95 % de hazard ratio = 0,01 a 0,22). La eficacia de este medicamento cuando se utiliza con IED no se ha establecido y, por tanto, se desconoce su relación beneficio/riesgo (ver sección 4.4).

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

No se dispone de datos clínicos sobre la seguridad o la eficacia de esta administración en intervalo extendido de dosis con la vía de administración subcutánea.

Ensayo clínico REFINE (formulación subcutánea, población tratada previamente con natalizumab [perfusión intravenosa] durante un mínimo de 12 meses)

Se evaluó la administración subcutánea en un ensayo de fase 2 aleatorizado, ciego y con grupos en paralelo (REFINE) que analizó la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de diversas pautas posológicas de natalizumab (300 mg por vía intravenosa cada 4 semanas, 300 mg por vía subcutánea cada 4 semanas, 300 mg por vía intravenosa cada 12 semanas, 300 mg por vía subcutánea cada 12 semanas, 150 mg por vía intravenosa cada 12 semanas y 150 mg por vía subcutánea cada 12 semanas) en sujetos adultos (n = 290) con esclerosis múltiple remitente recurrente realizado durante un período de 60 semanas. Los sujetos habían recibido natalizumab durante al menos 12 meses y no habían tenido una recidiva en los 12 meses previos a la aleatorización. El objetivo primario de este estudio fue explorar los efectos de diferentes pautas posológicas de natalizumab sobre la actividad de la enfermedad y la seguridad en sujetos con EMRR. La variable primaria de este ensayo fue el número acumulado de lesiones activas únicas combinadas en la RM (CUA, por sus siglas en inglés) (suma de lesiones nuevas realzadas con gadolinio en la RM craneal y lesiones hiperintensas en T2 nuevas o nuevamente crecientes no asociadas a Gd+ en las imágenes ponderadas en T1). El CUA promedio para el grupo de 300 mg por vía subcutánea cada 4 semanas fue bajo (0,02) y comparable al grupo de 300 mg por vía intravenosa cada 4 semanas (0,23). El CUA en los grupos de tratamiento cada 12 semanas fue significativamente mayor que en los grupos de tratamiento cada 4 semanas, lo que resultó en la interrupción prematura en los grupos de tratamiento cada 12 semanas. Debido a la naturaleza exploratoria de este estudio, no se realizaron comparaciones formales de eficacia.

Ensayo clínico DELIVER (formulación subcutánea, población sin tratamiento previo con natalizumab)

Se evaluó la eficacia y la seguridad del natalizumab para la administración subcutánea en la población con EM sin tratamiento previo con natalizumab en un ensayo de fase 1, aleatorizado, abierto y de búsqueda de dosis (DELIVER). Se inscribió a 12 sujetos con EMRR y a 14 sujetos con EM secundaria progresiva en los grupos de tratamiento por vía subcutánea. El objetivo primario del estudio fue comparar la farmacocinética (FC) y la farmacodinámica (FD) de dosis únicas subcutáneas o intramusculares de 300 mg de natalizumab con dosis de 300 mg de natalizumab administradas por perfusión intravenosa en pacientes con esclerosis múltiple (EM). Los objetivos secundarios incluyeron la investigación de la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de dosis repetidas de natalizumab por vía subcutánea e intramuscular. Una variable exploratoria de este ensayo incluyó el número de lesiones nuevas realzadas con gadolinio en la resonancia magnética (RM) craneal desde el inicio hasta la semana 32. Ninguno de los sujetos tratados con natalizumab presentó ninguna lesión realzada con gadolinio después del inicio del ensayo, independientemente del estadio de la enfermedad (EMRR o EM secundaria progresiva), vía de administración asignada o presencia de lesiones realzadas con gadolinio al inicio del ensayo. En las poblaciones de EMRR y EM secundaria progresiva, 2 pacientes del grupo de natalizumab 300 mg por vía subcutánea presentaron recidivas en comparación con 3 pacientes del grupo de natalizumab 300 mg por perfusión intravenosa. Los tamaños de muestra pequeños y la variabilidad entre pacientes e intrapaciente impiden realizar comparaciones significativas de los datos de eficacia entre los grupos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se evaluó la farmacocinética de natalizumab después de la administración subcutánea en 2 ensayos. DELIVER fue un ensayo de fase 1, aleatorizado, abierto, de búsqueda de dosis para evaluar la farmacocinética de natalizumab por vía subcutánea e intramuscular en sujetos con EM (EMRR o EM secundaria progresiva) (n = 76). (Ver sección 5.1 para descripción del estudio REFINE).

Se realizó una actualización del análisis de farmacocinética poblacional que consistió en 11 estudios (llevada a cabo con natalizumab administrado por vía subcutánea e intravenosa) y datos con muestras de farmacocinética en serie tal y como se miden en un ensayo estándar del sector. Se incluyeron más de 1286 pacientes que recibieron dosis desde 1 a 6 mg/kg y dosis fijas de 150/300 mg.

Absorción

La absorción desde el lugar de inyección a la circulación sistémica después de la administración subcutánea se caracterizó por una absorción de primer orden con un modelo de retraso estimado de 3 horas. No se identificaron covariables.

La biodisponibilidad de natalizumab después de la administración subcutánea fue del 84 % según lo estimado utilizando el análisis farmacocinético poblacional actualizado. Después de la administración subcutánea de 300 mg de natalizumab, los valores máximos ($C_{máx}$) se alcanzaron aproximadamente en 1 semana ($t_{máx}$: 5,8 días, intervalo de 2 a 7,9 días).

La $C_{máx}$ media para los participantes con EMRR fue de 35,44 µg/ml (intervalo de 22,0 a 47,8 µg/ml), alcanzándose el 33 % de los valores máximos tras la administración i.v.

Dosis múltiples subcutáneas de 300 mg administradas cada 4 semanas dieron como resultado una C_{valle} semejante a 300 mg administrados por vía intravenosa cada 4 semanas. El tiempo previsto para alcanzar el estado estacionario fue de aproximadamente 24 semanas. Tanto para la administración intravenosa como subcutánea del natalizumab (cada 4 semanas), los valores de C_{valle} dieron como resultado una unión a integrina alfa-4-beta-1 semejante.

Distribución

Tanto las vías de administración intravenosa como subcutánea compartían los mismos parámetros farmacocinéticos de disposición (Cl, Vee y t½) y los mismos conjuntos de covariables que se describen en el análisis farmacocinético poblacional actualizado.

La mediana del volumen de distribución en estado estacionario fue de 5,58 l (5,27 a 5,92 l, intervalo de confianza del 95 %).

Eliminación

La mediana del aclaramiento lineal en la población fue de 6,21 ml/h, (5,60 a 6,70 ml/h, intervalo de confianza del 95 %) y la mediana de la semivida fue de 26,8 días. El intervalo del percentil 95 de la semivida terminal es de 11,6 a los 46,2 días.

El análisis de población de 1 286 pacientes investigó los efectos sobre la farmacocinética de las covariantes seleccionadas peso corporal, edad, sexo, presencia de anticuerpos antinatalizumab y formulación. Solo el peso corporal, la presencia de anticuerpos antinatalizumab y la formulación utilizada en estudios de fase 2 resultaron influir sobre la eliminación de natalizumab. El aclaramiento de natalizumab aumentó con el peso corporal de un modo menos que proporcional, de forma que un cambio del +/-43 % en el peso corporal dio lugar a un cambio solamente del −38 % al 36 % del aclaramiento. La presencia de anticuerpos antinatalizumab persistentes aumentó el aclaramiento de natalizumab aproximadamente 2,54 veces, consistente con las concentraciones séricas reducidas de natalizumab que se han observado en los pacientes con resultados positivos persistentes en los análisis de anticuerpos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

De modo coherente con la actividad farmacológica del natalizumab, el tráfico alterado de linfocitos se tradujo en aumentos del número de leucocitos así como en 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 la alfa-4-integrina.

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato monobásico de sodio monohidrato
Fosfato dibásico de sodio heptahidrato
Cloruro de sodio
Polisorbato 80 (E 433)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Las jeringas precargadas se pueden conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un tiempo máximo combinado de hasta 24 horas, incluido el tiempo necesario para que alcancen la temperatura ambiente para la administración. Las jeringas se pueden volver a colocar en la nevera y ser utilizadas

antes de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta y en la caja. La fecha y la hora a la que se saca el envase de la nevera deben anotarse en la caja. Las jeringas deben desecharse si se dejan fuera de la nevera durante más de 24 horas. No utilizar fuentes de calor externas, como agua caliente, para calentar las jeringas precargadas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada jeringa precargada consta de una jeringa precargada de vidrio (tipo 1A) con un tapón de goma y un protector de aguja de termoplástico rígido que contiene 1 ml de solución. Una aguja de calibre 27 está prefijada a la jeringa. Cada jeringa precargada tiene un sistema de protección de la aguja que cubrirá automáticamente la aguja expuesta cuando el émbolo esté completamente presionado.

Tamaños de envase:
Envase que contiene dos jeringas precargadas de 150 mg, para una dosis.
Envase múltiple que contiene seis jeringas precargadas de 150 mg (3 envases de 2), para tres dosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/346/002
EU/1/06/346/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27/junio/2006
Fecha de la última renovación: 18/abril/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Biogen MA Inc.
5000 Davis Drive
Morrisville
North Carolina 27560
Estados Unidos

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1
DK-3400 Hillerød
Dinamarca

Biogen International GmbH
Attisholzstrasse 11
4542 Luterbach
Suiza

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Dependiendo del modo en que se esté monitorizando actualmente a los pacientes tratados con Tysabri en su país, el TAC debe reunirse con las autoridades nacionales competentes y acordar las medidas oportunas para reforzar su vigilancia (p. ej., registros, estudios de farmacovigilancia). El TAC pondrá en práctica dichas medidas dentro del plazo de tiempo acordado con las autoridades nacionales competentes.

El programa tiene como objetivo informar a los profesionales sanitarios y a los pacientes/cuidadores sobre los factores potenciales y de riesgo de desarrollo de la LMP, su diagnóstico y tratamiento, y la identificación y tratamiento de las posibles secuelas.

El TAC debe garantizar que en cada Estado Miembro donde se comercialice Tysabri, todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que tengan intención de prescribir/utilizar Tysabri tengan acceso/reciban los materiales informativos enumerados a continuación. Antes de su implementación, el TAC debe acordar con la Autoridad Nacional Competente el contenido y el formato de los materiales informativos, incluidos los medios de comunicación, el modo de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

- Materiales informativos para profesionales sanitarios:
  - Guía para profesionales sanitarios
  - Para los profesionales sanitarios que administren Tysabri SC fuera del ámbito hospitalario: lista de verificación previa a la administración

- Paquete de información para el paciente:
  - Tarjeta para el paciente
  - Formulario de inicio del tratamiento y Formulario de continuación del tratamiento
  - Formulario de interrupción del tratamiento
  - Para los pacientes o cuidadores que administren Tysabri SC: lista de verificación previa a la administración

Estos materiales informativos deben contener los siguientes elementos importantes:

<u>Guía para profesionales sanitarios:</u>

- Información de antecedentes sobre el aumento del riesgo de infecciones atípicas/oportunistas, en particular de LMP, que pueden ocurrir con el tratamiento con Tysabri, incluida una breve descripción de la **epidemiología, etiología y patología** relacionadas con el desarrollo de LMP en pacientes tratados con Tysabri.
- Información relacionada con la **identificación de los factores de riesgo** de LMP asociada a Tysabri, incluidos los detalles del algoritmo de estimaciones de riesgo de LMP que resume el riesgo de LMP por factor de riesgo (estado de anticuerpos contra el virus de John Cunningham [VJC], uso previo de IS y duración del tratamiento [por año de tratamiento]), y estratificación de este riesgo por valor de índice cuando corresponda.
- **Información sobre el intervalo extendido de dosis para mitigar el riesgo de LMP**, incluido un recordatorio de la pauta de dosificación autorizada. La disminución del riesgo de LMP se basa en los datos de la administración por vía IV. No se dispone de datos clínicos sobre la seguridad o la eficacia de la dosificación cada 6 semanas con la administración por vía SC.

- Inclusión de una **guía de seguimiento** para RM y anticuerpos anti-VJC basada en el riesgo de LMP, incluidos los tiempos recomendados y la interpretación de los resultados.
- Información sobre el **diagnóstico de la LMP**, incluidos los principios, la evaluación clínica (incluida la RM y las pruebas analíticas) y la diferenciación entre LMP y EM.
- Recomendaciones de **tratamiento** en casos de sospecha de LMP, incluyendo consideraciones sobre la eficacia del tratamiento PLEX y el tratamiento del SIRI asociado.
- Detalles sobre el **pronóstico** de la LMP, incluida información sobre la mejoría de los resultados observada en los casos asintomáticos de LMP.
- Recordatorio de que, independientemente de la presencia o ausencia de factores de riesgo de LMP, se debe mantener una vigilancia clínica intensificada de la LMP en todos los pacientes tratados con Tysabri y durante los 6 meses siguientes a la **interrupción del tratamiento**.
- Declaración de que todos los datos disponibles para caracterizar el riesgo de LMP son de la vía de administración i.v. Teniendo en cuenta los perfiles FD similares, se asumen los mismos riesgos de LMP y factores de riesgo pertinentes para diferentes vías de administración.
- Recordatorio sobre la necesidad de analizar el perfil beneficio-riesgo del tratamiento con Tysabri con el paciente y la obligación de facilitar el paquete de información para el paciente.
- Recordatorio de que es responsabilidad del médico especialista a cargo del tratamiento determinar la idoneidad del paciente para la administración de Tysabri SC fuera del ámbito hospitalario a intervalos periódicos, y garantizar un seguimiento adecuado de la LMP (incluidos los factores de riesgo y la detección por resonancia magnética).
- Declaración de que la administración de Tysabri SC fuera del ámbito hospitalario no sustituye la necesidad de un contacto periódico y un seguimiento clínico por parte del médico especialista a cargo del tratamiento del paciente.

Lista de verificación previa a la administración:

- La lista de verificación previa a la administración está diseñada para ayudar a los profesionales sanitarios y a los pacientes/cuidadores a identificar los factores de riesgo y los signos y síntomas tempranos de la LMP.
- La lista de verificación previa a la administración la deben utilizar tanto los profesionales sanitarios que administren Tysabri SC fuera del ámbito hospitalario como los pacientes y cuidadores que administren Tysabri SC, y debe ser revisada antes de cada administración de Tysabri SC.
- Guía basada en las respuestas de la lista de verificación del paciente/cuidador para derivar a la supervisión por el médico especialista, cuya responsabilidad sigue siendo determinar los siguientes pasos con relación a la idoneidad y el momento de la administración de Tysabri, si se sospechan signos, síntomas o nuevos factores de riesgo de LMP.
- Una declaración de que la lista de verificación no pretende sustituir la consulta con el médico especialista a cargo del tratamiento del paciente.

Tarjeta para el paciente:

- Recordatorio a los pacientes para que muestren la tarjeta a cualquier médico y/o cuidador que participe en su tratamiento, y que la conserven durante 6 meses después de la última dosis del tratamiento con Tysabri.

- Recordatorio a los pacientes para que lean atentamente el prospecto antes de comenzar el tratamiento con Tysabri, y para que no comiencen el tratamiento con Tysabri si presentan un problema grave en su sistema inmunitario.
- Recordatorio a los pacientes para que no utilicen ningún otro medicamento a largo plazo para tratar la EM mientras reciben Tysabri.
- Descripción de la LMP, los posibles síntomas y su tratamiento.
- Recordatorio para saber dónde notificar los efectos adversos.
- Detalles del paciente, del médico que prescribe el tratamiento y fecha de inicio del tratamiento con Tysabri.
- Recordatorio a los pacientes que se autoadministran y a los cuidadores que administran Tysabri SC para que revisen la lista de verificación previa a la administración antes de cada administración de Tysabri SC. Si se observa algún síntoma de LMP, no se debe administrar Tysabri SC y se debe informar inmediatamente al médico prescriptor.

Formularios de inicio y continuación del tratamiento:

- Información sobre LMP y SIRI, incluido el riesgo de desarrollar LMP durante el tratamiento con Tysabri, estratificado en función del tratamiento previo con inmunosupresores y de la infección por JCV.
- Confirmación de que el médico ha explicado los riesgos de LMP y el riesgo de SIRI en caso de que el tratamiento se interrumpa por sospecha de LMP, y confirmación de que el paciente es consciente de los riesgos de LMP y ha recibido una copia del formulario de inicio del tratamiento y una tarjeta para el paciente.
- Datos del paciente y nombre del médico que prescribe el tratamiento.
- El formulario de continuación del tratamiento contendrá los mismos elementos que el formulario de inicio del tratamiento y, además, una declaración de que el riesgo de LMP aumenta con la duración del tratamiento y, que a partir de los 24 meses de tratamiento, el riesgo es aún mayor.

Formulario de interrupción del tratamiento:

- Información para el paciente de que se ha notificado la aparición de LMP hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento con Tysabri y para que, por tanto, conserve la tarjeta para el paciente tras la interrupción del tratamiento.
- Recordatorio de los síntomas de la LMP y cuándo puede estar indicada la realización de una RM.
- Notificación de efectos adversos.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tysabri 300 mg concentrado para solución para perfusión
natalizumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato monobásico de sodio monohidrato; fosfato dibásico de sodio heptahidrato; cloruro de sodio; polisorbato 80 (E 433) y agua para preparaciones inyectables.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial de 15 ml

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.
Diluir antes de la perfusión.
No agitar después de la dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/346/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Tysabri 300 mg concentrado para solución para perfusión
natalizumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Diluir antes de la perfusión. No agitar después de la dilución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

15 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tysabri 150 mg solución inyectable en jeringa precargada
natalizumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada jeringa precargada contiene 150 mg de natalizumab en 1 ml de solución

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato monobásico de sodio monohidrato; fosfato dibásico de sodio heptahidrato; cloruro de sodio; polisorbato 80 (E 433) y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
2 jeringas precargadas

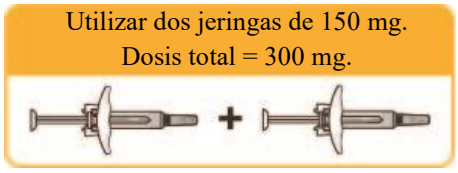
5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
Exclusivamente para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO



8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje original para protegerla de la luz.

Las jeringas se pueden dejar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un máximo de 24 horas en total.

Registrar el tiempo total fuera de la nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/346/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Tysabri 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE

Envase múltiple de jeringas precargadas de 150 mg (con bluebox)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tysabri 150 mg solución inyectable en jeringa precargada
natalizumab

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Cada jeringa precargada contiene 150 mg de natalizumab en 1 ml de solución

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato monobásico de sodio monohidrato; fosfato dibásico de sodio heptahidrato; cloruro de sodio; polisorbato 80 (E 433) y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

Envase múltiple: 6 (3 envases de 2) jeringas precargadas de 150 mg.

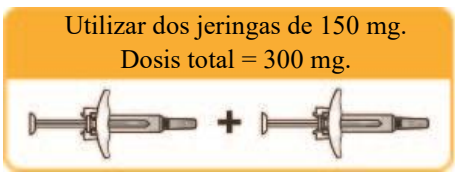
5. FORMA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
Exclusivamente para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO



8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje original para protegerla de la luz.

Las jeringas se pueden dejar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un máximo de 24 horas en total.

Registrar el tiempo total fuera de la nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/346/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Tysabri 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN INTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE

Envase múltiple de jeringas precargadas de 150 mg (sin bluebox)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tysabri 150 mg solución inyectable en jeringa precargada
natalizumab

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Cada jeringa precargada contiene 150 mg de natalizumab en 1 ml de solución

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato monobásico de sodio monohidrato; fosfato dibásico de sodio heptahidrato; cloruro de sodio; polisorbato 80 (E 433) y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
2 jeringas precargadas. Componente de un envase múltiple; no se puede vender por separado.

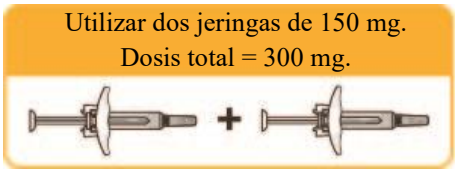
5. FORMA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
Exclusivamente para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO



8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje original para protegerla de la luz.

Las jeringas se pueden dejar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un máximo de 24 horas en total.

Registrar el tiempo total fuera de la nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/346/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Tysabri 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

BANDEJA PARA JERINGAS

1. OTRO

Utilizar dos jeringas de 150 mg
Dosis completa = 300 mg

Texto incluido en la parte desplegable:
2 x Tysabri 150 mg SC

Lote

CAD

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Tysabri 150 mg inyectable
natalizumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Tysabri 300 mg concentrado para solución para perfusión
natalizumab

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

Además de este prospecto, se le entregará una tarjeta para el paciente. Esta contiene información importante sobre seguridad que debe conocer antes de recibir y durante el tratamiento con Tysabri.

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

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Tysabri y para qué se utiliza

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

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

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

Pueden incluir: problemas para caminar, hormigueo en la cara, los brazos o las piernas; problemas de visión; cansancio; sensación de inestabilidad o mareo; problemas vesicales e intestinales; dificultad para pensar y concentrarse; depresión; dolor agudo o crónico; problemas sexuales; rigidez y espasmos musculares.

Cuando los síntomas se recrudecen, se denomina *recidiva* (también exacerbación o brote). Cuando se produce una recidiva, es posible que advierta los síntomas súbitamente, en el plazo de unas horas, o con una progresión lenta durante varios días. Los síntomas generalmente mejoran de forma gradual (esto se denomina remisión).

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Tysabri

Antes de comenzar el tratamiento con este medicamento, es importante que usted y su médico hayan discutido los efectos beneficiosos que cabe esperar recibir de este tratamiento y los riesgos asociados al mismo.

No le deben administrar Tysabri

- Si es alérgico a natalizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- Si le han **diagnosticado leucoencefalopatía multifocal progresiva** (LMP). La LMP es una enfermedad poco frecuente del cerebro.

- Si su **sistema inmunitario** tiene un problema grave. Esto puede deberse a una enfermedad (como infección por el VIH) o a medicamentos que esté usando o que haya usado en el pasado (ver más adelante).

- Si está tomando **medicamentos que afectan al sistema inmunitario**, incluidos determinados medicamentos que se usan para el tratamiento de la EM. Estos medicamentos no pueden usarse con Tysabri.

- Si **padece cáncer** (a menos que se trate de un tipo de cáncer de piel llamado *carcinoma basocelular*).

Advertencias y precauciones

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

Posible infección cerebral (LMP)

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

- Antes de comenzar el tratamiento, el médico realizará un **análisis de sangre a todos los pacientes** para detectar la infección por el virus JC. El virus JC es un virus común que normalmente no hace que esté enfermo. Sin embargo, la LMP está relacionada con un aumento del virus JC en el cerebro. La razón de este aumento en algunos pacientes tratados con Tysabri no está clara. Antes y durante el tratamiento, su médico le hará un análisis de sangre para comprobar si tiene anticuerpos contra el virus JC (anticuerpos anti-VJC), que son un signo de que se ha infectado por el virus JC.

- Su médico realizará una **exploración por resonancia magnética (RM)**, que se repetirá durante el tratamiento para descartar la LMP.

- **Los síntomas de la LMP** pueden ser similares a los de una recidiva de la EM (consulte la sección 4, *Posibles efectos adversos*). También puede presentar LMP hasta 6 meses después de suspender el tratamiento con Tysabri.

Informe a su médico lo antes posible si nota que su EM está empeorando o si advierte algún síntoma nuevo mientras está en tratamiento con Tysabri o hasta 6 meses después.

- **Comunique a su pareja o cuidadores** qué deben tener en cuenta (consulte también la sección 4, *Posibles efectos adversos*). Algunos síntomas pueden ser difíciles de detectar por sí mismos, como cambios de humor o de comportamiento, confusión, dificultades del habla y de la comunicación. Si presenta alguno de ellos, **es posible que le tengan que realizar más pruebas**. Siga atento a los síntomas durante los 6 meses posteriores a la interrupción de Tysabri.

- Conserve la tarjeta para el paciente que su médico le ha entregado. Incluye esta información. Muéstresela a su pareja o cuidadores.

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

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

- **Si está recibiendo un tratamiento prolongado** con Tysabri, especialmente si es durante más de dos años.

- **Si ha tomado un medicamento conocido como *inmunodepresor***, que disminuye la actividad de su sistema inmunitario.

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

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

- Si todavía no tiene anticuerpos anti-VJC en la sangre.

- Si ha recibido tratamiento durante más de 2 años, si todavía tiene un nivel más bajo de anticuerpos anti-VJC en la sangre.

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

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

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

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

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

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

- **No le deben** administrar este medicamento si actualmente está siendo tratado con medicamentos que afectan a su **sistema inmunitario**, incluidos determinados medicamentos para el tratamiento de la EM.

- Es posible que no pueda utilizar este medicamento si ha recibido **alguna vez** algún medicamento que afecta al sistema inmunitario.

Embarazo y lactancia

- **No utilice este medicamento si está embarazada,** a menos que lo haya comentado con su médico. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, debe informar inmediatamente a su médico.

- **No dé el pecho mientras esté usando Tysabri.** Su médico le ayudará a decidir si debe elegir dejar de dar el pecho o dejar de utilizar el medicamento.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Su médico tendrá en cuenta el riesgo para el bebé y el beneficio para la madre.

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

Tysabri contiene polisorbato 80 (E 433)
Este medicamento contiene 3 mg de polisorbato 80 en cada vial. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

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

3. Cómo se administra Tysabri

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

- Su médico solicitará **análisis de sangre** para detectar anticuerpos anti-VJC y otros posibles problemas.

- Su médico realizará una **exploración por RM**, que se repetirá durante el tratamiento.

- **Para cambiar de algunos medicamentos para la EM,** su médico puede recomendarle que espere un cierto tiempo para asegurarse de que la mayor parte del medicamento anterior se haya eliminado de su organismo.

- La dosis recomendada para adultos es 300 mg una vez cada cuatro semanas.

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

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

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

Comprobación de reacciones alérgicas
Algunos pacientes han presentado una reacción alérgica a este medicamento. Su médico puede comprobar si se producen reacciones alérgicas durante la perfusión y durante 1 hora después. Ver también sección 4, *Posibles efectos adversos*.

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

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

Signos de infección del cerebro
- Cambios en la personalidad y en la conducta tales como confusión, delirio o pérdida de conocimiento
- Convulsiones (ataques epilépticos)
- Dolor de cabeza
- Náuseas/vómitos
- Rigidez de cuello
- Sensibilidad extrema a la luz intensa
- Fiebre
- Erupción cutánea (en cualquier parte del cuerpo)

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

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

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

Es más probable que ocurran durante o poco después de la perfusión.

Signos de un posible problema hepático
- Color amarillo de la piel o del blanco de los ojos
- Oscurecimiento poco habitual de la orina
- Prueba de la función hepática anormal

Si experimenta alguno de los efectos adversos descritos anteriormente o si cree que tiene una infección **consulte a su médico o enfermero inmediatamente**. **Muestre su tarjeta para el paciente** y este prospecto a cualquier médico o enfermero que le trate, no solo a su neurólogo.

Otros efectos adversos
Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Infección urinaria
- Dolor de garganta y congestión o secreción nasal
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Sensación de malestar *(náuseas)*
- Dolor en las articulaciones
- Cansancio
- Mareos, sensación de malestar *(náuseas)*, picazón y escalofríos durante o poco después de la perfusión

Frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 personas)
- Anemia (disminución del número de glóbulos rojos que puede hacer que su piel esté pálida y que se sienta sin aliento o falto de energía)
- Alergia *(hipersensibilidad)*
- Escalofríos
- Urticaria *(erupción con picor)*
- Vómitos
- Fiebre
- Dificultad para respirar *(disnea)*
- Enrojecimiento de la cara o el cuerpo *(rubor)*
- Infecciones por el virus del herpes
- Molestia alrededor del lugar donde le administraron la perfusión. Puede presentar moratones, enrojecimiento, dolor, picazón o hinchazón

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- Alergia grave *(reacción anafiláctica)*
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
- Trastorno inflamatorio tras la suspensión del medicamento
- Hinchazón de la cara
- Aumento de la cantidad de glóbulos blancos *(eosinofilia)*
- Reducción del número de plaquetas
- Formación de moratones con facilidad (púrpura)

Raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1000 personas)
- Infección por el virus del herpes en el ojo
- Anemia grave (disminución del número de glóbulos rojos que puede hacer que su piel esté pálida y que se sienta sin aliento o falto de energía)
- Hinchazón intensa debajo de la piel
- Niveles altos de bilirrubina en sangre *(hiperbilirrubinemia)* que pueden causar síntomas como coloración amarillenta de los ojos o la piel, fiebre y cansancio

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Infecciones poco frecuentes (las llamadas *"infecciones oportunistas")*
- Daño en el hígado

Informe a su médico lo antes posible si cree que padece una infección.
También encontrará esta información en la tarjeta para el paciente que le ha entregado su médico.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tysabri

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

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

Vial no abierto:
Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Solución diluida:
Se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de la dilución. De no ser así, la solución diluida debe conservarse entre 2 °C y 8 °C y ser perfundida en un plazo máximo de 24 horas tras la dilución.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tysabri

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

Los demás componentes son:
Fosfato monobásico de sodio monohidrato
Fosfato dibásico de sodio heptahidrato
Cloruro de sodio (ver sección 2 “Tysabri contiene sodio”)
Polisorbato 80 (E 433)
Agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase
Tysabri es un líquido transparente incoloro o ligeramente turbio.
Cada envase de cartón contiene un vial de vidrio.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 2 219 12 18

България
ЕВОФАРМА ЕООД
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: +45 77 41 57 57

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +352 2 219 12 18

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 (1) 899 9880

Malta
Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España
Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +358 (0) 1 775 73 22

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica
Unipessoal, Lda
Tel: +351 21 318 8450

România
Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

1. Inspeccione el vial de Tysabri para comprobar la ausencia de partículas antes de la dilución y 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 el medicamento. Retire la cápsula levadiza del vial. Inserte la aguja de la jeringa en el vial, a través del centro del tapón, y aspire 15 ml de concentrado para solución para perfusión.

3. 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 para que se mezcle completamente. No agite.

4. Tysabri no se debe mezclar con otros medicamentos ni diluyentes.

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

6. El medicamento diluido debe usarse lo antes posible y en un plazo máximo de 24 horas tras la dilución. Si el medicamento diluido se conserva entre 2 °C y 8 °C (no congelar), debe dejarse que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la perfusión.

7. La solución diluida está prevista para ser perfundida por vía intravenosa durante 1 hora, a una velocidad aproximada de 2 ml por minuto.

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

9. Los viales son para un solo uso.

10. Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre (Tysabri) y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

11. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se debe realizar de acuerdo con la normativa local.

Prospecto: información para el paciente

Tysabri 150 mg solución inyectable en jeringa precargada
natalizumab

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

Además de este prospecto, se le entregará una tarjeta para el paciente y, en caso de autoadministración o administración por un cuidador, una lista de verificación previa a la administración. Estas contienen información importante sobre seguridad que debe conocer antes de recibir y durante el tratamiento con Tysabri.

- Conserve este prospecto y la tarjeta para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlos. Conserve el prospecto y la tarjeta para el paciente con usted durante el tratamiento y durante seis meses después de la última dosis de este medicamento, ya que se pueden producir efectos adversos incluso después de haber interrumpido el tratamiento. Si usted o su cuidador administran el tratamiento, revisen la lista de verificación previa a la administración antes de cada dosis.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Tysabri y para qué se utiliza

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

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

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

Pueden incluir: problemas para caminar, hormigueo en la cara, los brazos o las piernas; problemas de visión; cansancio; sensación de inestabilidad o mareo; problemas vesicales e intestinales; dificultad para pensar y concentrarse; depresión; dolor agudo o crónico; problemas sexuales; rigidez y espasmos musculares.

Cuando los síntomas se recrudecen, se denomina *recidiva* (también exacerbación o brote). Cuando se produce una recidiva, es posible que advierta los síntomas súbitamente, en el plazo de unas horas, o con una progresión lenta durante varios días. Los síntomas generalmente mejoran de forma gradual (esto se denomina *remisión*).

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Tysabri

Antes de comenzar el tratamiento con este medicamento, es importante que usted y su médico hayan discutido los efectos beneficiosos que cabe esperar recibir de este tratamiento y los riesgos asociados al mismo.

No le deben administrar Tysabri
- Si es alérgico a natalizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- Si le han **diagnosticado leucoencefalopatía multifocal progresiva** (LMP). La LMP es una enfermedad poco frecuente del cerebro.

- Si su **sistema inmunitario** tiene un problema grave. Esto puede deberse a una enfermedad (como infección por el VIH) o a medicamentos que esté usando o que haya usado en el pasado (ver más adelante).

- Si está tomando **medicamentos que afectan al sistema inmunitario**, incluidos determinados medicamentos que se usan para el tratamiento de la EM. Estos medicamentos no pueden usarse con Tysabri.

- Si **padece cáncer** (a menos que se trate de un tipo de cáncer de piel llamado *carcinoma basocelular*).

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

Llevar un registro
Con objeto de mejorar la trazabilidad de este medicamento, su médico o farmacéutico deben registrar el nombre y el número de lote del medicamento que se le ha administrado en su historia clínica. Usted también puede anotar estos datos por si se los piden en el futuro.

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

- Antes de comenzar el tratamiento, el médico realizará un **análisis de sangre a todos los pacientes** para detectar la infección por el virus JC. El virus JC es un virus común que normalmente no hace que esté enfermo. Sin embargo, la LMP está relacionada con un aumento del virus JC en el cerebro. La razón de este aumento en algunos pacientes tratados con Tysabri no está clara. Antes y durante el tratamiento, su médico le hará un análisis de sangre para comprobar si tiene anticuerpos contra el virus JC (anticuerpos anti-VJC), que son un signo de que se ha infectado por el virus JC.

- Su médico realizará una **exploración por resonancia magnética (RM)**, que se repetirá durante el tratamiento para descartar la LMP.

- **Los síntomas de la LMP** pueden ser similares a los de una recidiva de la EM (consulte la sección 4, *Posibles efectos adversos*). También puede presentar LMP hasta 6 meses después de suspender el tratamiento con Tysabri.

Informe a su médico lo antes posible si nota que su EM está empeorando o si advierte algún síntoma nuevo mientras está en tratamiento con Tysabri o hasta 6 meses después.

- **Comunique a su pareja o cuidadores** qué deben tener en cuenta (consulte también la sección 4, *Posibles efectos adversos*). Algunos síntomas pueden ser difíciles de detectar por sí mismos, como cambios de humor o de comportamiento, confusión, dificultades del habla y de la comunicación. Si presenta alguno de ellos, **es posible que le tengan que realizar más pruebas**. Siga atento a los síntomas durante los 6 meses posteriores a la interrupción de Tysabri.

- Conserve la tarjeta para el paciente que su médico le ha entregado. Incluye esta información. Muéstresela a su pareja o cuidadores.

- Si usted o su cuidador administran el tratamiento, revisen la lista de verificación previa a la administración **antes de cada dosis**.

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

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

- **Si está recibiendo un tratamiento prolongado** con Tysabri, especialmente si es durante más de dos años.

- **Si ha tomado un medicamento llamado *inmunodepresor***, que disminuye la actividad del sistema inmunitario.

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

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

- Si todavía no tiene anticuerpos anti-VJC en la sangre.

- Si ha recibido tratamiento durante más de 2 años, si todavía tiene un nivel más bajo de anticuerpos anti-VJC en la sangre.

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

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

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

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

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

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

- **No le deben administrar este medicamento** si actualmente está siendo tratado con medicamentos que afectan a su **sistema inmunitario**, como determinados medicamentos para el tratamiento de la EM.

- Es posible que no pueda utilizar este medicamento si ha recibido **alguna vez** algún medicamento que afecta al sistema inmunitario.

Embarazo y lactancia
- **No utilice este medicamento si está embarazada**, a menos que lo haya comentado con su médico. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, debe informar inmediatamente a su médico.

- **No dé el pecho mientras esté usando Tysabri.** Su médico le ayudará a decidir si debe elegir dejar de dar el pecho o dejar de utilizar el medicamento.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Su médico tendrá en cuenta el riesgo para el bebé y el beneficio para la madre.

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

Tysabri contiene polisorbato 80 (E 433)
Este medicamento contiene 0,4 mg de polisorbato 80 en cada jeringa precargada equivalente a 0,8 mg por dosis. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

Tysabri contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 300 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo se administra Tysabri

Las inyecciones de Tysabri se las recetará un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la EM. Su médico puede cambiarle directamente de otro medicamento a Tysabri si no hay signos de problemas causados por el tratamiento anterior.

- Su médico solicitará **análisis de sangre** para detectar anticuerpos anti-VJC y otros posibles problemas.

- Su médico realizará una **exploración por RM**, que se repetirá durante el tratamiento.

- **Para cambiar de algunos medicamentos para la EM**, su médico puede recomendarle que espere un cierto tiempo para asegurarse de que la mayor parte del medicamento anterior se haya eliminado de su organismo.

- Si su estado lo permite, su médico puede valorar con usted la opción de recibir las inyecciones fuera de un centro hospitalario (p. ej., en casa). Estas inyecciones se las puede administrar un profesional sanitario, usted mismo o un cuidador, siempre que cumpla determinados criterios. **Seguirá teniendo que acudir al centro médico o al hospital para las citas, incluidas las de los análisis de sangre periódicos y las resonancias magnéticas**.

- Si su médico decide que usted es apto para la autoadministración (o la administración por su cuidador), un profesional sanitario le supervisará durante la administración de las dos primeras dosis (2 inyecciones cada una).

- El profesional sanitario le dará a usted o a su cuidador instrucciones detalladas y le mostrará cómo preparar e inyectar el medicamento antes de utilizar las jeringas por primera vez.

- Si su médico decide que usted es apto para que se administre usted mismo o un cuidador, asegúrese de leer la tarjeta para el paciente para revisar la lista de síntomas de LMP y de revisar la lista de verificación previa a la administración **antes de cada dosis**. Si aparece o empeora algún síntoma, no administre la dosis y póngase en contacto con su médico inmediatamente.

- La dosis recomendada para adultos es 300 mg una vez cada cuatro semanas.

- Cada dosis se administra en **dos inyecciones** debajo de la piel, en el muslo, el abdomen (al menos a 6 centímetros del ombligo) o la parte posterior del brazo (únicamente en caso de inyección por un profesional sanitario o un cuidador). La administración requiere hasta 30 minutos.

- Al final del prospecto se proporciona información sobre cómo preparar e inyectar el medicamento.

Si interrumpe el tratamiento con Tysabri
Es importante la administración continua de Tysabri, especialmente durante los primeros meses de tratamiento. Es importante que continúe el tratamiento mientras usted y su médico decidan que le está ayudando. **No deje de tomar su medicamento sin la recomendación de su médico**. Los pacientes que recibieron una o dos dosis de Tysabri y luego hicieron una pausa en el tratamiento de 3 meses o más tuvieron una mayor probabilidad de sufrir una reacción alérgica al reanudar el tratamiento.

Comprobación de reacciones alérgicas
Algunos pacientes han presentado una reacción alérgica a este medicamento. Su médico comprobará si se producen reacciones alérgicas durante las inyecciones y durante 1 hora después. En caso de autoadministración o administración por un cuidador, si presenta una reacción alérgica interrumpa la inyección y acuda al médico inmediatamente. Ver también sección 4, *Posibles efectos adversos*.

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

Es necesario administrar dos jeringas para proporcionar la dosis completa. Es importante que se administren **ambas jeringas** y que siga la pauta de administración prescrita. Si usted o su cuidador

administran las inyecciones y han omitido una dosis o han inyectado solo una jeringa, póngase en contacto con su médico lo antes posible para recibir orientación.

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

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

Subcutáneo se abrevia como SC en la etiqueta de la jeringa.

4. Posibles efectos adversos

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

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

Signos de infección del cerebro
- Cambios en la personalidad y en la conducta tales como confusión, delirio o pérdida de conocimiento
- Convulsiones (ataques epilépticos)
- Dolor de cabeza
- Náuseas/vómitos
- Rigidez de cuello
- Sensibilidad extrema a la luz intensa
- Fiebre
- Erupción cutánea (en cualquier parte del cuerpo)

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

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

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

Es más probable que ocurran durante o poco después de la inyección.

Signos de un posible problema hepático
- Color amarillo de la piel o del blanco de los ojos
- Oscurecimiento poco habitual de la orina
- Prueba de la función hepática anormal

Si experimenta alguno de los efectos adversos descritos anteriormente o si cree que tiene una infección **consulte a su médico o enfermero inmediatamente. Muestre su tarjeta para el paciente** y este prospecto a cualquier médico o enfermero que le trate, no solo a su neurólogo.

Otros efectos adversos
Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Infección urinaria
- Dolor de garganta y congestión o secreción nasal
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Sensación de malestar *(náuseas)*
- Dolor en las articulaciones
- Cansancio

Frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 personas)
- Anemia (disminución del número de glóbulos rojos que puede hacer que su piel esté pálida y que se sienta sin aliento o falto de energía)
- Alergia *(hipersensibilidad)*
- Escalofríos
- Urticaria *(erupción con picor)*
- Vómitos
- Fiebre
- Dificultad para respirar *(disnea)*
- Enrojecimiento de la cara o el cuerpo *(rubor)*
- Infecciones por el virus del herpes
- Molestia alrededor del lugar donde le administraron la inyección. Puede presentar dolor, moratones, enrojecimiento, picazón o hinchazón

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)
- Alergia grave *(reacción anafiláctica)*
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
- Trastorno inflamatorio tras la suspensión del medicamento
- Hinchazón de la cara
- Aumento de la cantidad de glóbulos blancos *(eosinofilia)*
- Reducción del número de plaquetas
- Formación de moratones con facilidad (púrpura)

Raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1000 personas)
- Infección por el virus del herpes en el ojo
- Anemia grave (disminución del número de glóbulos rojos que puede hacer que su piel esté pálida y que se sienta sin aliento o falto de energía)
- Hinchazón intensa debajo de la piel
- Niveles altos de bilirrubina en sangre *(hiperbilirrubinemia)* que pueden causar síntomas como coloración amarillenta de los ojos o la piel, fiebre y cansancio

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- Infecciones poco frecuentes del cerebro y los ojos
- Daño en el hígado

Informe a su médico lo antes posible si cree que padece una infección.
También encontrará esta información en la tarjeta para el paciente que le ha entregado su médico.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de TYSABRI

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

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

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar las jeringas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Las jeringas precargadas se pueden conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un tiempo máximo combinado de hasta 24 horas, incluido el tiempo necesario para que alcancen la temperatura ambiente para la administración. Las jeringas se pueden volver a colocar en la nevera y ser utilizadas antes de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta y en la caja. La fecha y la hora a la que se saca el envase de la nevera deben anotarse en la caja. Deseche las jeringas si se dejan fuera de la nevera durante más de 24 horas. No utilice fuentes de calor externas, como agua caliente, para calentar las jeringas precargadas.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tysabri
El principio activo es natalizumab.
Cada jeringa precargada de 1 ml contiene 150 mg de natalizumab.

Los demás componentes son:
Fosfato monobásico de sodio monohidrato
Fosfato dibásico de sodio heptahidrato
Cloruro de sodio (ver sección 2 “Tysabri contiene sodio”)
Polisorbato 80 (E 433)
Agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase
Tysabri es un líquido de incoloro a ligeramente amarillo y de ligeramente opalescente a opalescente (nacarado).
Cada caja contiene dos jeringas.
Tysabri está disponible en envases que contienen 2 jeringas precargadas o 6 jeringas precargadas.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +32 2 219 12 18

България
ЕВОФАРМА ЕООД
Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: +420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: +45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: +372 618 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España
Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France
Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +358 (0) 1 775 73 22

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium N.V./S.A.
Tél/Tel: +352 2 219 12 18

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 (1) 899 9880

Malta
Pharma MT limited
Tel: +356 213 37008/9

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica
Unipessoal, Lda
Tel: +351 21 318 8450

România
Johnson & Johnson Romania S.R.L.
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 511 02 90

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: +371 68 688 158

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

INSTRUCCIONES DE USO

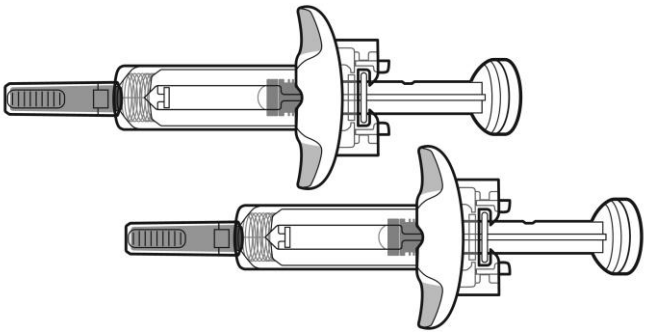
Tysabri 150 mg

solución inyectable en jeringa precargada

natalizumab

vía subcutánea

Dosis completa = Dos jeringas precargadas



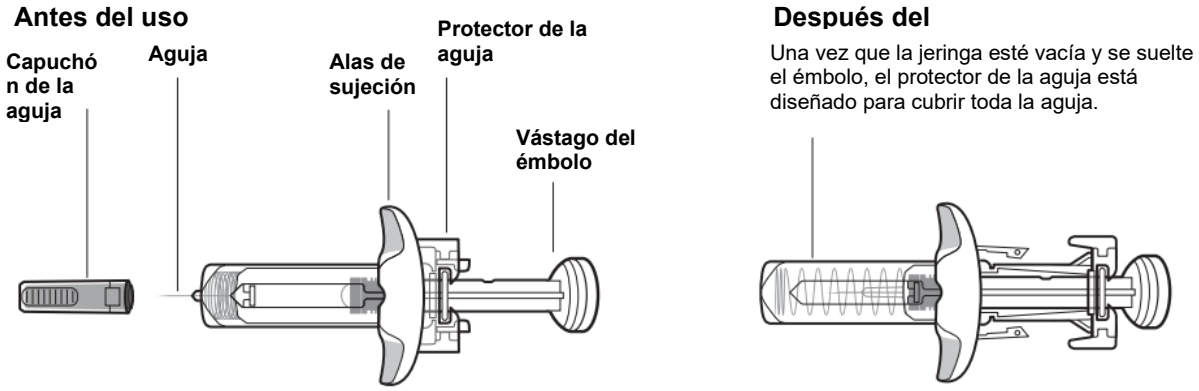
Estas «Instrucciones de uso» contienen información sobre cómo inyectar el medicamento utilizando la jeringa precargada de Tysabri.

Lea estas Instrucciones de uso antes de empezar a utilizar la jeringa precargada de Tysabri (denominada «jeringa» en estas instrucciones) y cada vez que obtenga un nuevo envase. Puede haber información nueva.

Esta información no sustituye la consulta con su profesional sanitario sobre su afección médica o su tratamiento.

Partes del dispositivo de Tysabri

No retire las alas de sujeción. Las alas de sujeción le permitirán sujetar la jeringa con más firmeza durante el proceso de inyección.



Información importante que debe saber antes de inyectar Tysabri
Tysabri se presenta en una jeringa precargada (denominada «jeringa» en estas instrucciones). Cada caja de Tysabri contiene dos jeringas. Debe utilizar ambas jeringas, en un plazo máximo de 30 minutos entre ellas, para obtener su dosis completa.

- En caso de autoadministración o administración por un cuidador, su profesional sanitario debe enseñarle a usted o a su cuidador cómo preparar e inyectar las jeringas antes de utilizarlas por primera vez. Si usted o su cuidador administran las inyecciones y han omitido una dosis o han inyectado solo una jeringa, póngase en contacto con su farmacéutico o el médico que le trata.
- Las jeringas son únicamente para inyección subcutánea (inyectar directamente en la capa grasa debajo de la piel).
- Cada jeringa solo se puede utilizar una vez (un solo uso). No se pueden reutilizar.
- No comparta las jeringas con otras personas, aunque tengan la misma enfermedad que usted. Podría contagiarles una infección o contraer una infección de ellos.

  Nota para profesionales sanitarios:

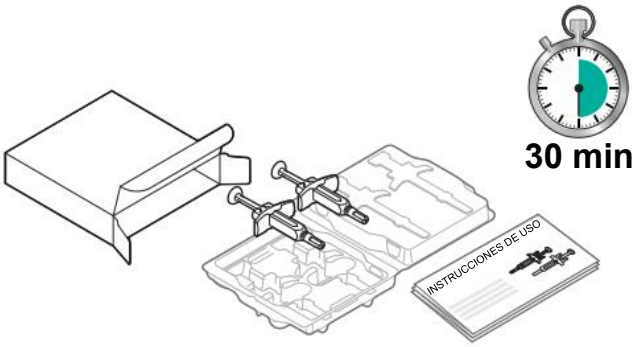
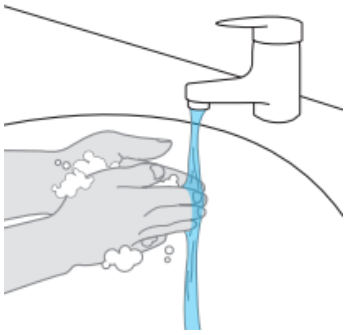
  Se debe **supervisar** a los pacientes **durante las inyecciones subcutáneas y durante 1 hora después** para detectar signos y síntomas de reacciones a la inyección, incluida la hipersensibilidad. **Después de las seis primeras dosis de Tysabri**, independientemente de la vía de administración, se debe supervisar a los pacientes después de la inyección subcutánea según criterio médico.

Conservación de Tysabri

- Mantener la jeringa y todos los medicamentos fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Conservar las jeringas en la nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- **En caso necesario, se pueden conservar las jeringas a temperatura ambiente (hasta 30 °C) y hasta 24 horas en total. Si las jeringas han estado fuera de la nevera durante más de 24 horas, no las utilice.**
- Conservar las jeringas en la caja original para protegerlas de la luz.
- No congelar las jeringas ni exponerlas a temperaturas superiores a 30 °C.
- Las jeringas se pueden volver a colocar en la nevera y ser utilizadas antes de la fecha de

caducidad indicada en la etiqueta y en la caja.

Preparación de la inyección de Tysabri

1. Reúna los materiales. • Reúna los materiales y colóquelos encima de una superficie plana y limpia en una zona bien iluminada.	
2. Saque 2 jeringas de la nevera y espere 30 minutos. • Saque la caja **que contiene DOS jeringas** de la nevera y deje que alcancen la temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante al menos 30 minutos. **No** utilice fuentes de calor externas, como agua caliente, para calentar las jeringas.	
3. Lávese y séquese las manos. • Lávese bien las manos con agua y jabón. A continuación, séqueselas.	

4. Compruebe las jeringas.

a. Compruebe la fecha de caducidad de ambas jeringas (imagen a).

No utilice la jeringa si ha pasado la fecha de caducidad.

b. Compruebe las jeringas para ver si están dañadas o agrietadas (imagen b).

No utilice la jeringa si está dañada o agrietada.

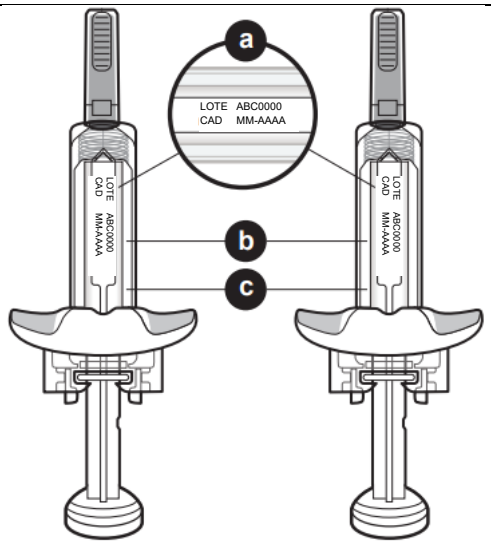
c. Compruebe que el medicamento de ambas jeringas es de incoloro a ligeramente amarillo, de ligeramente opalescente a opalescente (nacarado) y sin partículas visibles (imagen c).

No utilice la jeringa si el líquido tiene partículas visibles.

No utilice la jeringa si se ha caído antes de usarla. Informe a su profesional sanitario si tiene alguno de estos problemas con las jeringas.

Es posible que vea burbujas en el medicamento. Esto es normal.

Nota: el aspecto del medicamento puede cambiar después de sacarlo de la nevera. Esto es normal.



5. Elija la primera zona de inyección.

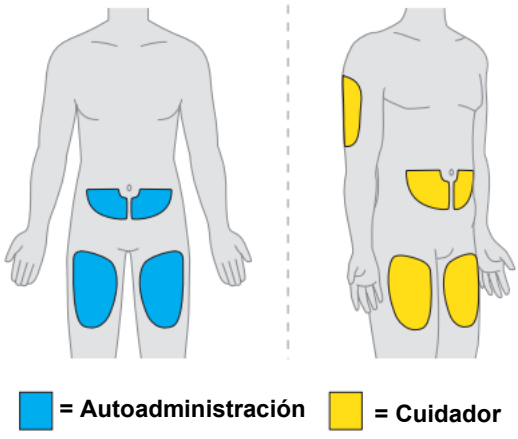
a. Utilice una de las siguientes zonas de inyección:

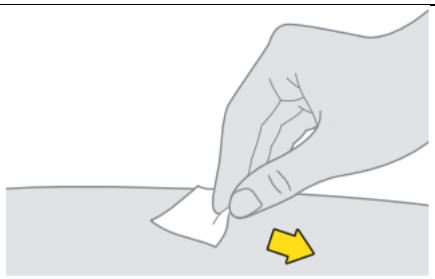
- Abdomen (a una distancia mínima de 6 centímetros del ombligo).

- Parte anterior del muslo.

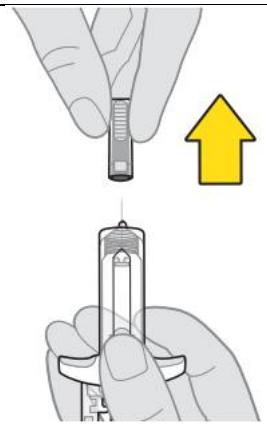
- Parte superior externa del brazo (únicamente para la administración por parte del cuidador).

b. **No** administre la inyección en



una zona del cuerpo en la que la piel esté sensible, enrojecida, infectada o con moratones o cicatrices. **c.** Cambie (rote) las zonas de inyección entre una inyección y otra.	
6. Limpie la zona de la primera inyección. **a.** Limpie la piel con una toallita con alcohol. **b.** Deje que la zona de inyección se seque al aire antes de administrar la dosis.	
No toque, abanique ni sople sobre la zona limpia.	

Inyección de la primera jeringa

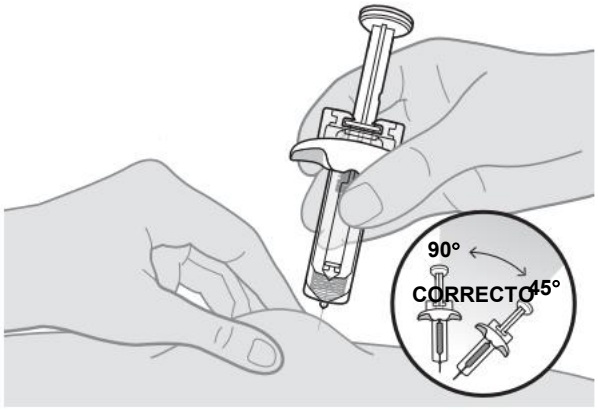
7. Retire el capuchón de la aguja. **a.** Sujete el cuerpo de la jeringa con una mano con la aguja hacia arriba. **b.** Con la otra mano, sujete firmemente el capuchón de la aguja y tire de él para sacarlo de la aguja. **c.** Deseche el capuchón de la aguja inmediatamente después de retirarlo. **Nota:** es posible que vea una gota de líquido en la punta de la aguja. Esto es normal.	
• **No** toque ni vuelva a poner el capuchón en la aguja. Podría pincharse con la aguja. • **No** tire del vástago del	

émbolo.

8. Introduzca la aguja en la primera zona.

a. Pellizque la piel alrededor de la zona de inyección limpia.

b. Con la otra mano, sujete la jeringa como si fuera un lápiz y realice un movimiento rápido, como si fuera un dardo, para introducir la aguja en un ángulo de 45 a 90 grados hasta que la aguja esté completamente bajo la piel.

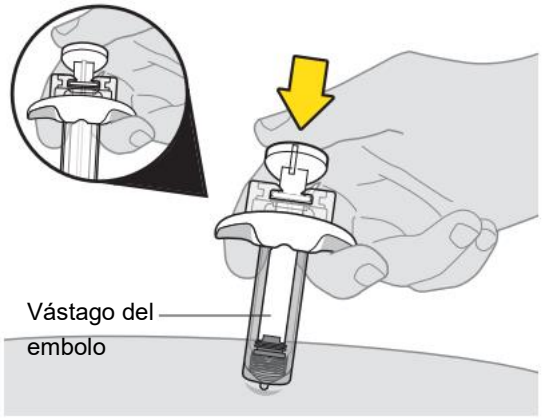


9. Administre la primera inyección.

a. Tras introducir la aguja en la piel, suelte la piel pellizcada.

b. Empuje lentamente el émbolo hasta el fondo para inyectar todo el medicamento.

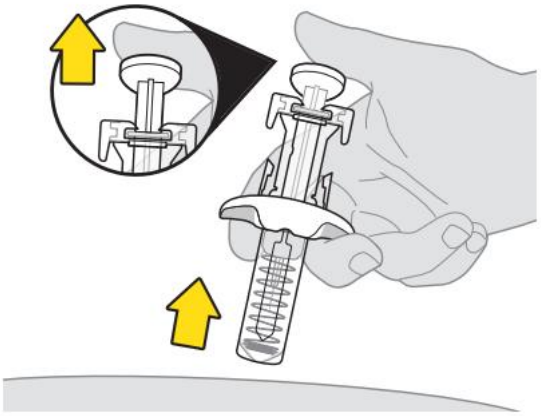
Asegúrese de empujar el vástago del émbolo hasta el fondo para que salga todo el medicamento y encaje el protector de la aguja.



10. Retire la aguja de la zona de inyección.

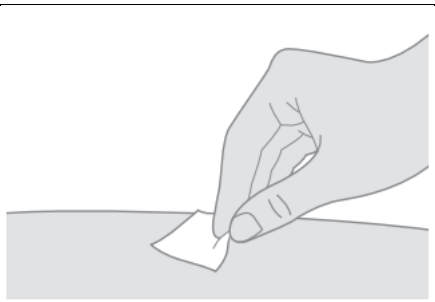
- Cuando la jeringa esté vacía, comience a soltar el émbolo y retire la jeringa de la zona de inyección en línea recta hasta que la aguja quede completamente cubierta con el protector de la aguja.

Si el protector de la aguja no se activa para cubrir la aguja, **no** vuelva a colocar el capuchón en la jeringa. Deposítela en el recipiente para objetos punzantes y póngase en contacto con su profesional sanitario para obtener ayuda.



11. Examine y cuide la zona de inyección.

- Ponga una gasa o una tirita en la zona de la inyección, si es necesario.



Inyección de la segunda jeringa

12. Elija la segunda zona de inyección.

a. Elija otra zona para la inyección. Puede utilizar una de las siguientes zonas de inyección:

- Abdomen (a una distancia mínima de 6 centímetros del ombligo).

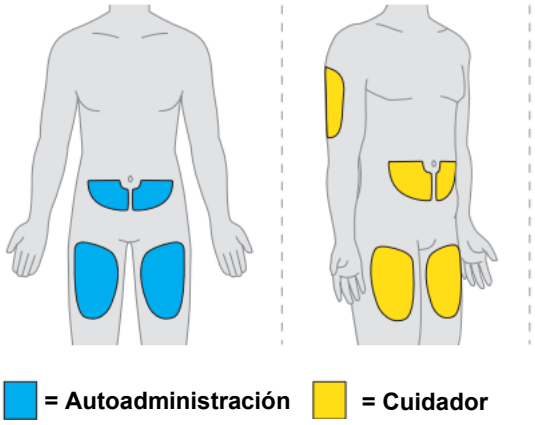
- Parte anterior del muslo.

- Parte superior externa del brazo (únicamente para la administración por parte del cuidador).

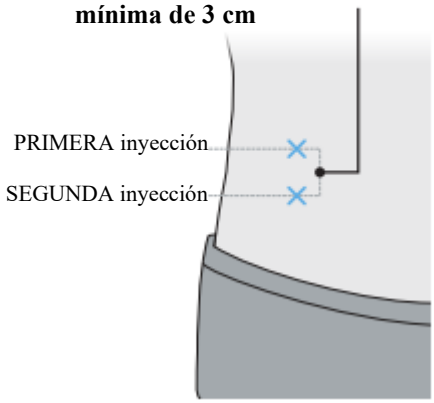
b. **No** administre la inyección en una zona del cuerpo en la que la piel esté sensible, enrojecida, infectada o con moratones o cicatrices.

c. Cambie (rote) las zonas de inyección entre una inyección y otra.

d. Si utiliza la misma zona del cuerpo, asegúrese de que la zona de la segunda inyección se encuentra al menos a 3 centímetros de la primera.



Si se inyecta en la misma zona, al menos con una separación mínima de 3 cm

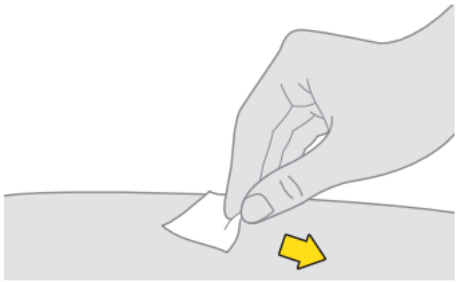


13. Limpie la zona de la segunda inyección.

a. Limpie la piel con una toallita con alcohol.

b. Deje que la zona de inyección se seque al aire antes de administrar la dosis.

No toque, abanique ni sople sobre la zona limpia.



14. Administre la segunda inyección.

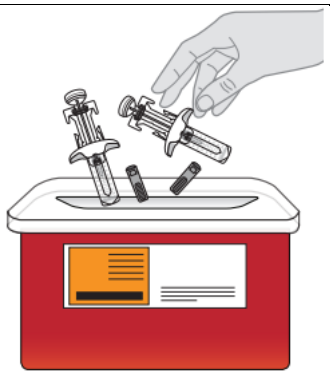
a. Repita los pasos 7 a 11 para administrar la SEGUNDA jeringa y obtener su dosis completa.

Administre las inyecciones una tras otra sin un retraso significativo. La segunda inyección se debe administrar a más tardar 30 minutos después de la primera.

Eliminación de Tysabri

15. Deseche ambas jeringas.

- Deposite las dos jeringas usadas en un recipiente para objetos punzantes inmediatamente después de usarlas.



No tire el recipiente para objetos punzantes ni las jeringas usadas a la basura doméstica.

Si no dispone de un recipiente para objetos punzantes, puede solicitar uno a su profesional sanitario o puede utilizar un recipiente doméstico que:

- sea de plástico resistente,
- se pueda cerrar con una tapa hermética y resistente a los pinchazos, sin que los objetos punzantes puedan salirse,
- esté en posición vertical y sea estable durante su uso,
- sea estanco y
- esté debidamente etiquetado para advertir de la presencia de residuos peligrosos en el interior del recipiente.

Cuando el recipiente para objetos punzantes esté casi lleno, debe seguir las guías de su comunidad sobre la forma correcta de desecharlo. Puede haber normativas estatales o locales sobre cómo debe desechar las jeringas usadas.

No tire el recipiente para objetos punzantes usado a la basura doméstica a menos que las normas de su comunidad lo permitan.

No recicle el recipiente para objetos punzocortantes.