

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

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/ml de natalizumab.

El natalizumab es un anticuerpo humanizado recombinante anti- α 4-integrina producido en una línea celular murina mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución incolora, límpida o ligeramente opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta o con acetato de glatirámico.

Estos pacientes pueden definirse como los que no han respondido a un curso completo y adecuado (normalmente un año de tratamiento por lo menos) de un interferón beta o del acetato de glatirámico. Los pacientes deben haber tenido al menos una recidiva durante el año anterior mientras recibían la terapia, y tener al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la resonancia magnética (RM) craneal o al menos 1 lesión realzada con gadolinio. Los pacientes “no respondedores” pueden definirse también como los que presentan una tasa de recidiva igual o mayor, o recidivas graves activas, en comparación con el año anterior.

o bien

- Pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con esclerosis múltiple remitente recidivante grave de evolución rápida definida por 2 o más recidivas incapacitantes en un año, y con 1 o

más lesiones realizadas con gadolinio en la 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 con TYSABRI 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 TYSABRI deben recibir la tarjeta de alerta del paciente y ser informados de los riesgos del medicamento (véase también el prospecto). Después de dos años de tratamiento, los pacientes deben ser informados de nuevo sobre los riesgos de TYSABRI, 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.

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

Es posible que algunos pacientes hayan estado expuestos a medicamentos inmunosupresores (p. ej., mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina). Estos medicamentos pueden causar una inmunodepresión prolongada, incluso después de suspender la administración. Por consiguiente, el médico debe confirmar que estos pacientes no presentan inmunodepresión antes de iniciar el tratamiento con TYSABRI (véase también la 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 sólo 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 TYSABRI 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

Personas de edad avanzada

No se recomienda el uso de TYSABRI 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

TYSABRI está contraindicado en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.3).

Forma de administración

TYSABRI 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 ésta, para detectar posibles signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad.

TYSABRI 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, como mitoxantrona o ciclofosfamida; ver también las secciones 4.4 y 4.8).

Combinación con interferones beta o con acetato de glatirámico.

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

Niños y adolescentes menores de 18 años.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

El uso de TYSABRI 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 con TYSABRI deben ser reconsiderados en cada caso por el médico especialista y el paciente; se debe monitorizar a los pacientes a intervalos regulares durante todo el tratamiento y los pacientes deben recibir instrucciones junto con sus cuidadores sobre los signos y síntomas tempranos de la LMP. El virus JC causa también neuronopatía de células granulares (NCG) por VJC que se ha notificado en pacientes tratados con TYSABRI. 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 TYSABRI.
- Uso de inmunosupresores antes del tratamiento con TYSABRI.

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 TYSABRI y han recibido tratamiento inmunosupresor previo) tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir LMP.

En los pacientes tratados con TYSABRI 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 los pacientes considerados de alto riesgo, el tratamiento con TYSABRI únicamente debe mantenerse si los beneficios son mayores que los riesgos. Puede consultar la estimación del riesgo de LMP en los diferentes subgrupos de pacientes en la “Información para el médico y Directrices para el manejo de pacientes”.

Determinación de anticuerpos anti-VJC

La determinación de anticuerpos anti-VJC proporciona información de apoyo para la estratificación del riesgo del tratamiento con TYSABRI. Se recomienda determinar los anticuerpos anti-VJC en suero antes del comienzo del tratamiento con TYSABRI 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. No deben realizarse análisis de anticuerpos anti-VJC durante una plasmaféresis, ni como mínimo en las dos semanas siguientes, debido a la eliminación de anticuerpos del suero.

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

Detección de la LMP mediante RM

Antes de iniciar el tratamiento con TYSABRI 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 TYSABRI 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 TYSABRI durante más de 2 años y no han recibido tratamiento inmunosupresor previo.

La evidencia actual sugiere que el riesgo de LMP es bajo si el índice es menor o igual a 0,9 y aumenta sustancialmente cuando el índice alcanza valores superiores a 1,5 en pacientes que han estado en tratamiento con TYSABRI durante más de 2 años (para más información, consultar el documento “Información para el médico y Directrices para el manejo de pacientes”).

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 TYSABRI, los médicos deben consultar el documento “Información para el médico y Directrices para el manejo de pacientes”.

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 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 el documento “Información para el médico y Directrices para el manejo de pacientes” (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 de TYSABRI.

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 TYSABRI 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 TYSABRI.

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

LMP y SIRS (Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica)

El SIRS ocurre en casi todos los pacientes con LMP que reciben TYSABRI después de la interrupción de la administración del medicamento o su eliminación, por ejemplo, mediante plasmaféresis (ver sección 5.2). El SIRS 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 SIRS, cosa que puede ocurrir desde unos días hasta varias semanas después de la plasmaféresis en pacientes con LMP tratados con TYSABRI, y recibir el tratamiento adecuado de la inflamación asociada durante la recuperación de la LMP (para más información, ver Información para el médico y Directrices para el manejo de pacientes).

Infecciones, incluidas otras infecciones oportunistas

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

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

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

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

Orientación formativa

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

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

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

Hipersensibilidad

Se han asociado reacciones de hipersensibilidad a TYSABRI, 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 a TYSABRI después de una breve exposición inicial (una o dos perfusiones) y un periodo prolongado (tres meses o más) sin tratamiento. Sin embargo, debe considerarse el riesgo de reacciones de hipersensibilidad en cada perfusión administrada.

Los pacientes deben mantenerse en observación durante la perfusión y durante la hora siguiente (ver sección 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 TYSABRI e iniciarse un tratamiento adecuado.

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

Tratamiento concomitante o previo con inmunosupresores

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

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

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

Inmunogenicidad

Los agravamientos de la enfermedad o los acontecimientos relacionados con la infusión pueden indicar la formación de anticuerpos contra el natalizumab. En estos casos, hay que evaluar la presencia de anticuerpos y, si éstos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de al menos 6 semanas, debe interrumpirse el tratamiento, ya que los anticuerpos persistentes se asocian con una reducción importante de la eficacia de TYSABRI 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 TYSABRI y que después han permanecido durante un periodo prolongado sin tratamiento tienen un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos anti-natalizumab y/o hipersensibilidad tras la readministración, debe evaluarse la presencia de anticuerpos y, si éstos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de al menos 6 semanas, el paciente no debe recibir más tratamiento con TYSABRI.

Acontecimientos hepáticos

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

Interrupción del tratamiento con TYSABRI

Si se toma la decisión de detener el tratamiento con natalizumab, el médico deberá tener en cuenta que el natalizumab permanece en la sangre y que tiene efectos farmacodinámicos (p. ej., aumento de los recuentos de linfocitos) durante aproximadamente 12 semanas después de la última dosis. El comienzo de otros tratamientos durante este intervalo dará lugar a una exposición concomitante al natalizumab. En el caso de medicamentos como el interferón y el acetato de glatirámico, 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 las recidivas no se asociaron a un aumento de la incidencia de infecciones en ensayos clínicos.

Contenido de sodio en TYSABRI

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

TYSABRI está contraindicado en combinación con interferones beta o con acetato de glatirámico (ver sección 4.3).

Vacunaciones

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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 TYSABRI en el embarazo.

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

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

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

Lactancia

Natalizumab se excreta en la leche humana. No se conoce el efecto de natalizumab en recién nacidos o lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con TYSABRI.

Fertilidad

Se ha observado una reducción de la fertilidad en cobayas hembra en un estudio con dosis superiores a la dosis usada en el ser humano; el natalizumab no afectó a la fertilidad de los machos. Se considera

improbable que el natalizumab afecte a la fertilidad en los seres humanos tras la administración de la dosis máxima recomendada.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de TYSABRI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, dado que el mareo ha sido notificado con frecuencia, los pacientes que experimenten esta reacción adversa no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que se haya resuelto.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos controlados con placebo en 1.617 pacientes con EM tratados con natalizumab durante un máximo de 2 años (placebo: 1.135), se produjeron acontecimientos adversos que motivaron la 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%).

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

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

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

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

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones a la perfusión

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 TYSABRI 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 sólo una ocasión en otro 4% de los pacientes. La persistencia de los anticuerpos se asoció a una disminución considerable de la eficacia de TYSABRI y a un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Otras reacciones asociadas a la perfusión fueron temblores, náuseas, vómitos y urticarias (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, éstos pueden detectarse y confirmarse posteriormente repitiendo el análisis al cabo de 6 semanas del primer resultado positivo. Dado que la eficacia puede reducirse y la incidencia de reacciones de hipersensibilidad o relacionadas con la perfusión puede aumentar en los pacientes con anticuerpos persistentes, el tratamiento debe suspenderse en los pacientes que desarrollen anticuerpos persistentes.

Infecciones, incluida LMP e infecciones oportunistas

En los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, la tasa de infecciones fue de aproximadamente 1,5 por paciente y año, tanto en el grupo de los pacientes tratados con natalizumab como en el de los que recibieron placebo. La naturaleza de las infecciones fue generalmente similar en los pacientes tratados con natalizumab y en los que recibieron placebo. Se comunicó un caso de diarrea por *Cryptosporidium* en ensayos clínicos de EM. En otros ensayos clínicos se han comunicado casos de infecciones oportunistas adicionales, algunas de ellas mortales. La mayoría de los pacientes no interrumpieron el tratamiento con natalizumab durante las infecciones y se recuperaron con un tratamiento adecuado.

En los ensayos clínicos se produjeron infecciones herpéticas (virus Varicela-Zoster, virus del herpes simple) con una frecuencia ligeramente mayor en los pacientes tratados con natalizumab que en los pacientes tratados con placebo. En la experiencia 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 TYSABRI.

La duración del tratamiento con TYSABRI antes de que ocurrieran estas infecciones osciló entre unos meses y varios años (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 TYSABRI durante los estudios observacionales poscomercialización.

Enfermedades malignas

No se observaron diferencias en la tasa de incidencia de enfermedades malignas entre pacientes tratados con natalizumab y pacientes tratados con placebo durante un periodo de tratamiento de 2 años. No obstante, son necesarias observaciones durante periodos de tratamiento más prolongados antes de poder excluir cualquier efecto del natalizumab sobre la incidencia de enfermedades malignas. Ver sección 4.3.

Efectos en las pruebas de laboratorio

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

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

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA23

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 adhesina mucosal 1 (MadCAM-1). La alteración de estas interacciones moleculares evita la migración de los leucocitos mononucleares a través del endotelio hacia el tejido parenquimatoso inflamado. Un mecanismo de acción complementario del natalizumab puede consistir en suprimir las reacciones inflamatorias en curso en los tejidos afectados mediante una inhibición de la interacción de los leucocitos con expresión alfa-4 con sus ligandos en la matriz extracelular y en las células parenquimatosas. De este modo, el natalizumab puede actuar para suprimir la actividad inflamatoria presente en el área enferma e inhibir aún más el reclutamiento y la migración de células inmunes hacia los tejidos inflamados.

En la EM, se cree que las lesiones ocurren cuando linfocitos T activados atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE). La migración de leucocitos a través de la BHE supone una interacción entre moléculas de adhesión de las células inflamatorias y de las células endoteliales de la pared vascular. La interacción entre 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

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 EM remitente recidivante que habían experimentado al menos 1 recidiva clínica durante el año anterior a su inclusión y tenían una puntuación entre 0 y 5 en la escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke (EDSS). La mediana de la edad de los pacientes fue de 37 años, y la de la duración de la enfermedad, de 5 años. Los pacientes fueron asignados 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 recidivas. Se realizaron anualmente evaluaciones mediante resonancia magnética, utilizando imágenes T1 de lesiones realizadas con gadolinio (Gd) e imágenes T2 de lesiones hiperintensas.

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

Ensayo AFFIRM: principales características y resultados	
Diseño	Monoterapia; ensayo 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	
Criterio de valoración a un año	Tasa de recidiva	
Criterio de valoración a dos años	Evolución de la EDSS	
Criterios de valoración secundarios	Variables derivadas de la tasa de recidiva / 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)
Recidivas en los últimos 12 meses, mediana (intervalo)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS basal, mediana (intervalo)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
RESULTADOS		
Tasa anual de recidiva		
Al cabo de un año (criterio principal)	0,805	0,261
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 recidivas		
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 ó 24 semanas o un aumento de al menos 1,5 punto de la EDSS desde una EDSS basal = 0 sostenido durante 12 ó 24 semanas.		

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con TYSABRI en uno o más grupos de la población pediátrica en esclerosis múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

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

Se realizó un análisis de farmacocinética poblacional con muestras de más de 1.100 pacientes con EM que recibieron dosis de entre 3 y 6 mg/kg de natalizumab. De éstos, 581 pacientes recibieron una dosis fija de 300 mg como monoterapia. El aclaramiento (media $\pm$ DT) en el estado de equilibrio fue de $13,1 \pm 5,0$ ml/h, con una semivida (media $\pm$ DT) de 16 ± 4 días. El análisis investigó los efectos sobre la farmacocinética de las covariantes seleccionadas peso corporal, edad, sexo, función hepática y renal y presencia de anticuerpos antinatalizumab. Sólo el peso corporal y la presencia de anticuerpos antinatalizumab resultaron influir sobre la eliminación de natalizumab. Se observó que el peso corporal influyó sobre el aclaramiento de un modo menos que proporcional, de forma que un cambio del 43% en el peso corporal dio lugar a un cambio del 31% al 34% del aclaramiento. El cambio del aclaramiento no fue clínicamente significativo. La presencia de anticuerpos antinatalizumab persistentes supuso un aumento de 3 veces el aclaramiento, coherente con las concentraciones séricas de natalizumab reducidas que se observan en los pacientes con resultados positivos persistentes en los análisis de anticuerpos (ver sección 4.8).

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

De 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 sódico

Polisorbato 80 (E433)

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento 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

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 a 2 °C-8 °C y ser perfundida en un plazo máximo de 8 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 bromobutilo) 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 de TYSABRI para comprobar la ausencia de partículas antes de la dilución y la administración. Si se observan partículas o si el líquido no es incoloro y transparente o ligeramente opalescente, no debe usarse el vial.
- Use una técnica aséptica para preparar TYSABRI solución para perfusión intravenosa. 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 de TYSABRI para que se mezcle completamente. No agite.
- TYSABRI 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 8 horas tras la dilución. Si el medicamento diluido se conserva a 2°C – 8°C (no congelar), debe dejarse que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la perfusión.
- La solución diluida está prevista para ser perfundida por vía intravenosa durante 1 hora, a una velocidad aproximada de 2 ml/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 realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biogen Idec Limited,

Innovation House,
70 Norden Road,
Maidenhead,
Berkshire,
SL6 4AY
Reino Unido

8. NÚMERO(S) 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:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

<{MM/AAAA}>

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) 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. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s).

Biogen Inc
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
NC 27709-4627
USA

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK-3400 Hillerød
Dinamarca

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK-3400 Hillerød
Dinamarca

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 (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad 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 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 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 Titular de la Autorización de Comercialización (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 Titular de la Autorización de Comercialización debe garantizar, tras reunirse y alcanzar un acuerdo con las autoridades competentes de cada Estado miembro donde se comercialice TYSABRI, que todos los médicos que tengan intención de prescribir TYSABRI reciban un paquete para médicos que contenga los siguientes elementos:

- Ficha técnica del producto y prospecto
- Información para médicos acerca de TYSABRI
- Tarjeta de alerta al paciente
- Hoja de inicio del tratamiento y hoja de continuación del tratamiento
- Formulario de discontinuación del tratamiento

La información para médicos acerca de TYSABRI contendrá los siguientes elementos importantes:

- Necesidad de que el tratamiento con TYSABRI sea 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.
- Infecciones atípicas u oportunistas, en particular la LMP, que pueden ocurrir con el uso de TYSABRI:
 - o Aumento del riesgo de LMP con la duración del tratamiento, y riesgo aún mayor a partir de los 24 meses de tratamiento y otros factores asociados al aumento del riesgo de sufrir LMP:
 - Presencia de anticuerpos anti-VJC
 - Nivel de respuesta de los anticuerpos (índice) en pacientes que no han recibido tratamiento inmunosupresor previo
 - Tratamiento inmunosupresor antes del uso de TYSABRI
 - o Estratificación del riesgo de desarrollo de LMP basada en los factores de riesgo identificados y presentación del riesgo de LMP en un intervalo temporal concreto de tratamiento así como el riesgo acumulativo de LMP.
 - o Diagnóstico y pronóstico de LMP sintomática y asintomática
 - diferenciación entre la LMP y la EM.
 - o Algoritmo de tratamiento de la LMP.
 - o Recomendación de que los pacientes repitan la resonancia en los siguientes momentos:
 - En los 3 meses previos a iniciar el tratamiento con TYSABRI
 - Una vez al año durante el tratamiento con TYSABRI
 - RM más frecuentes (p. ej., cada 3-6 meses) en pacientes que presentan un riesgo alto de LMP.
 - Al primer signo de síntomas indicativos de una posible LMP
 - o Descripción de los protocolos de RM para la visita basal, las pruebas de detección de rutina y en caso de sospecha de LMP.

- o Determinación de anticuerpos anti-VJC, frecuencia de las determinaciones, interpretación de los resultados cualitativos y cuantitativos, seroprevalencia de anticuerpos anti-VJC e índice de seroconversión con el tiempo.
- o Estrategia de monitorización tras discontinuar el tratamiento con TYSABRI.
- o Necesidad de informar a los pacientes acerca de los beneficios y riesgos de TYSABRI y proporcionarles:
 - Una copia de la hoja de inicio del tratamiento
 - Una tarjeta de alerta al paciente con un texto base aprobado por el CHMP
- o Si el tratamiento tiene que durar más de 24 meses, necesidad de informar a los pacientes acerca del aumento del riesgo de LMP y proporcionarles una copia de la hoja de continuación del tratamiento.
- o Posibilidad de otras infecciones oportunistas.
- o Necesidad de informar a las autoridades nacionales competentes acerca de todos los casos de LMP que se produzcan.
- Información sobre las siguientes reacciones adversas:
 - o Reacciones a la perfusión
 - o Reacciones de hipersensibilidad
 - o Formación de anticuerpos
- Información sobre cualquier sistema de registro o vigilancia en el Estado miembro y cómo incluir a los pacientes

La hoja de inicio del tratamiento contendrá los siguientes elementos:

- Su finalidad, que es informar a los pacientes sobre la LMP y el SRI
- Información sobre la LMP y el SRI, incluido el riesgo de desarrollar LMP durante el tratamiento con TYSABRI, estratificado en función del tratamiento previo con inmunosupresores y de la infección por el virus JC
- Confirmación de que el médico ha explicado los riesgos de LMP y el riesgo de SRI en caso de que el tratamiento se interrumpa por sospecha de LMP
- Confirmación de que el paciente es consciente de los riesgos de LMP y ha recibido una copia de la hoja y una tarjeta de alerta al paciente
- Datos del paciente, firma y fecha
- Nombre del médico que prescribe el tratamiento, firma y fecha
- Fecha de inicio del tratamiento

La hoja de continuación del tratamiento contendrá los mismos elementos que la hoja 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.

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(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Fosfato monobásico de sodio monohidrato; fosfato dibásico de sodio heptahidrato; cloruro sódico; polisorbato 80 (E433) y agua para preparaciones inyectables.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial de 15 ml

5. FORMA Y VÍA(S) 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

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 (entre 2°C y 8°C). 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 Idec Limited
Innovation House
70 Norden Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4AY
Reino Unido

12. NÚMERO(S) 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.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

TYSABRI 300 mg concentrado para solución para perfusión
natalizumab
Vía intravenosa

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

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

TYSABRI 300 mg concentrado para solución para perfusión natalizumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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 de alerta al paciente que contiene información importante sobre seguridad que debe conocer antes de recibir TYSABRI (pronunciado Ti-sa-bri) y durante el tratamiento con TYSABRI.

- Conserve este prospecto y la tarjeta de alerta al paciente, ya que puede tener que volver a leerlos. Conserve el prospecto y la tarjeta de alerta con usted durante el tratamiento y durante seis meses después de la última dosis de TYSABRI, ya que se pueden producir efectos 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 usar TYSABRI
3. Cómo usar 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 contiene el principio activo natalizumab. Este principio activo es lo que se llama un anticuerpo monoclonal. Estos anticuerpos actúan uniéndose a proteínas del cuerpo para neutralizar su efecto nocivo.

TYSABRI se usa para tratar la esclerosis múltiple (EM). La EM causa una inflamación en el cerebro que daña las células nerviosas. TYSABRI impide que las células que causan inflamación se desplacen al cerebro. Esto reduce la lesión nerviosa causada por la EM.

¿Cuáles son los síntomas de la esclerosis múltiple?

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

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

En ensayos clínicos, TYSABRI redujo aproximadamente a la mitad la progresión de los efectos discapacitantes de la EM y también redujo el número de brotes de EM en dos tercios. Cuando reciba TYSABRI es posible que no note ninguna mejoría, pero TYSABRI puede seguir actuando para prevenir el empeoramiento de la EM.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar TYSABRI

Antes de comenzar el tratamiento con TYSABRI, 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 use TYSABRI

- Si es alérgico al natalizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si su médico le ha dicho que padece leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una enfermedad rara del cerebro.
- Si su médico le ha dicho que tiene un problema grave del sistema inmunitario (por ejemplo, debido a una enfermedad como infección por el VIH, o por medicamentos que esté usando o que haya usado, p. ej., mitoxantrona o ciclofosfamida).
- Si está tomando interferón beta o acetato de glatirámico. Estos medicamentos son para la EM y no pueden usarse con TYSABRI (ver Uso de otros medicamentos, más adelante).
- Si padece un cáncer activo (a menos que se trate de un tipo de cáncer de piel llamado carcinoma basocelular).
- Si tiene menos de 18 años.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar TYSABRI.

Infecciones

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

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

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

vigilante de los síntomas que pudieran presentarse hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento con TYSABRI.

- Encontrará también esta información en la tarjeta de alerta al paciente que su médico le ha entregado. Es importante que conserve esta tarjeta de alerta y la muestre a su pareja o cuidadores.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Reacciones alérgicas

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

¿TYSABRI funcionará siempre?

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

Uso de TYSABRI con otros medicamentos

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

- **No debe** utilizar TYSABRI si está recibiendo otros medicamentos para el tratamiento de la EM, como interferones beta o acetato de glatirámico.
- Es posible que no pueda utilizar TYSABRI si está recibiendo actualmente o ha recibido alguna vez medicamentos que afectan al sistema inmunitario, p. ej., mitoxantrona o ciclofosfamida.

Embarazo y lactancia

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.

- **No** utilice TYSABRI si está embarazada a menos que lo haya comentado con su médico. Si está embarazada, cree que pueda estarlo o tiene previsto quedarse embarazada, debe informar inmediatamente a su médico.
- **No** dé el pecho mientras esté usando TYSABRI. Debe discutir con su médico si elige dar el pecho o usar TYSABRI.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de TYSABRI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pero si experimenta mareos, un efecto adverso común, no debe conducir ni utilizar máquinas.

TYSABRI contiene sodio

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

3. Cómo usar TYSABRI

TYSABRI debe ser administrado al paciente por un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la EM.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

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

Si olvidó 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.

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.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, 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.

Síntomas de infecciones graves, entre ellos:

- Una fiebre inexplicable
- Diarrea grave
- Falta de aliento
- Mareo prolongado
- Dolor de cabeza
- Pérdida de peso
- Falta de energía

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

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

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

Signos de alergia a TYSABRI durante la perfusión o al poco tiempo de ésta:

- 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)

Signos de un posible problema hepático:

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

TYSABRI puede tener otros efectos adversos.

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

Efectos adversos frecuentes, pueden afectar a 1 de cada 10 personas:

- Infección urinaria
- Inflamación de garganta y congestión o secreción nasal
- Escalofríos
- Urticaria (erupción que pica)
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Sensación de malestar (náuseas)
- Vómitos
- Dolor articular
- Fiebre
- Cansancio

Efectos adversos poco frecuentes, pueden afectar a 1 de cada 100 personas:

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

Efectos adversos raros, pueden afectar a 1 de cada 1.000 personas:

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

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

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

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

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 (entre 2°C y 8°C).

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 a 2°C-8°C y ser perfundida en un plazo máximo de 8 horas tras la dilución.

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

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

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

Los demás componentes son:

Fosfato monobásico de sodio monohidrato

Fosfato dibásico de sodio heptahidrato

Cloruro sódico (ver sección 2 “TYSABRI contiene sodio”)

Polisorbato 80 (E433)

Agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

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

Titular de la autorización de comercialización

Biogen Idec Limited

Innovation House

70 Norden Road

Maidenhead

Berkshire

SL6 4AY

Reino Unido

Responsable de la fabricación

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS

Biogen Allé 1

DK-3400 Hillerød

Dinamarca

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

ТП ЕВОФАРМА
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 88

Deutschland

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

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410

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

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: +36 (1) 899 9883

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 00 52 50

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

MEDISON PHARMA SRL
Tel: +40 31 7104035

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 769946

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
filiale Latvija
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

Biogen Idec Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

Otras fuentes de información

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

1. Inspeccione el vial de TYSABRI para comprobar la ausencia de partículas antes de la dilución y la administración. Si se observan partículas o si el líquido no es incoloro y transparente o ligeramente opalescente, no debe usarse el vial.
2. Use una técnica aséptica para preparar TYSABRI solución para perfusión intravenosa (IV). 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 de TYSABRI 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 8 horas tras la dilución. Si el medicamento diluido se conserva a 2°C-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/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. La eliminación del medicamento no utilizado o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.