

Prospecto
TYSABRI -
Natalizumab 150 mg

Vía Subcutánea
Solución inyectable en jeringa precargada

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

1.0 Formula

Cada ml contiene 150 mg de natalizumab.

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

Principio Activo

Natalizumab 150 mg/ml

Excipientes

Fosfato monobásico de sodio monohidrato	1.13 mg/ml
Fosfato dibásico de sodio heptahidrato	0.48 mg/ml
Cloruro de sodio	8.18 mg/ml
Polisorbato 80 (E 433)	0.4 mg/ml
Agua para preparaciones inyectable	cantidad suficiente para 1ml

2.0 Acción Terapéutica

Agente inmunosupresor selectivo

3.0 Indicación terapéutica

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 8 y 4.1).
- 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 realizadas 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.

4.0 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, 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 adreína 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.

Basándose en las relaciones de unión integrina alfa-4-beta-1/FC establecidas en el modelo farmacocinético/farmacodinámico poblacional actualizado, se estima que la CE₅₀ de la unión de natalizumab a la integrina alfa-4-beta-1 es de 2,5 mg/l. 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.

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 1.

Tabla 1. 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)
Brotos en los últimos 12 meses, mediana (intervalo)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
Tabla 1. Ensayo AFFIRM: principales características y resultados		
EDSS basal, mediana (intervalo)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
RESULTADOS		
Tasa anual de brotes		
Al cabo de un año (variable 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 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 $\geq 1,0$ 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)

El análisis provisional de los resultados (a fecha de mayo de 2015) obtenidos a partir del Programa Observacional de Tysabri (TOP, por sus siglas en inglés), estudio clínico de fase 4, multicéntrico y de un solo grupo (n = 5.770), demostró que los pacientes que cambiaron de interferón beta (n = 3.255) o de acetato de glatirámico (n = 1.384) a Tysabri presentaron una reducción significativa y continua de la tasa anualizada de brotes (p<0,0001). La puntuación media de la escala EDSS se mantuvo estable durante 5 años. En consonancia con los resultados de eficacia observados en los pacientes que cambiaron de interferón beta o de acetato de glatirámico a Tysabri, se observó una reducción significativa de la tasa anualizada de brotes (TAB) en los pacientes que cambiaron de fingolimod (n = 147) a este medicamento, la cual se mantuvo estable durante 2 años, así como una puntuación media similar en la escala EDSS entre el periodo basal y el segundo año. A la hora de interpretar estos datos deben tenerse en cuenta el tamaño limitado de la muestra y la menor duración de la exposición a natalizumab en este subgrupo de pacientes.

Población pediátrica

Se realizó un 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 (registro 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 intermedio 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 8).

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 peso corporal >80 kg o 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 principal 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 realizadas 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 realizadas 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 realizada 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 realizadas 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.

4.2 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 4.1 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 82 % según lo estimado utilizando el análisis farmacocinético poblacional actualizado. Después de la administración subcutánea de 300 mg de natalizumab, los valores máximos

($C_{m\acute{a}x}$) se alcanzaron aproximadamente en 1 semana ($t_{m\acute{a}x}$: 5,8 días, intervalo de 2 a 7,9 días).

La $C_{m\acute{a}x}$ media para los participantes con EMRR fue de 35,44 $\mu\text{g/ml}$ (intervalo de 22,0 a 47,8 $\mu\text{g/ml}$), 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 , V_{e} y $t_{1/2}$) y los mismos conjuntos de covariables que se describen en el análisis farmacocinético poblacional actualizado.

La mediana del volumen de distribución en estado de equilibrio fue de 5,58 l (5,275,92 l, intervalo de confianza del 95 %).

Eliminación

La mediana del aclaramiento lineal en la población fue de 6,21 ml/h, (5,60-6,70 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 1286 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.

5.0 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.

6.0 Posología y forma de administración

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

La administración del tratamiento en el domicilio no está recomendada. La administración debe ser realizada por un profesional sanitario y 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 de alerta al 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. Se dispone de datos limitados para la formulación subcutánea en la población de pacientes sin tratamiento previo con Tysabri (ver sección 8.0).

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 8.0).

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 al paciente.

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 8).

Readministración

No se ha establecido la eficacia de la readministración; para obtener más información acerca de la seguridad (ver sección 8.0).

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 11 y 4.1.

Forma de administración

Para inyección subcutánea por un profesional sanitario. Deben administrarse inyecciones de 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 o la cara posterior de la parte superior del brazo. 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 para información del paciente).

Los pacientes deben estar bajo observación durante la administración de las inyecciones subcutáneas y durante 1 hora después de finalizada esta para detectar posibles signos y síntomas de reacciones relacionadas con la inyección, incluyendo hipersensibilidad.

Durante las primeras 6 dosis, los pacientes 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. Después, independientemente de la vía de administración, el tiempo de observación de 1 hora después de la inyección puede reducirse o eliminarse según el criterio clínico si los pacientes no han tenido ninguna reacción relacionada con la inyección.

Tysabri 150 mg solución inyectable en jeringa precargada no está indicado para perfusión intravenosa y debe administrarse únicamente mediante inyección subcutánea.

7.0 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 1.0.

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 8.0 y 11).

Combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad.

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

8.0 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 4.1). 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 el documento “Información para el médico y Directrices para el manejo de pacientes”.

Los pacientes considerados de alto riesgo con este tratamiento únicamente deben continuar 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 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 veces la semivida de las inmunoglobulinas).

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

No se han realizado estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de natalizumab cuando se cambia a los pacientes desde tratamientos modificadores de la enfermedad con efecto inmunosupresor a Tysabri. Se desconoce si los pacientes que cambian de estos tratamientos a este tratamiento presentan un mayor riesgo de LMP, 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).

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 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.

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 Información para el médico y Directrices para el manejo de pacientes.

LMP y SIRI (Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune)

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

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 11.0).

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 11.0). Si se desarrolla encefalitis o meningitis herpéticas, se debe suspender el tratamiento con el medicamento y se debe administrar el tratamiento adecuado para tratar la encefalitis o 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 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 natalizumab y proporcionarle una tarjeta de alerta al 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 para la perfusión intravenosa (ver sección 11.0).

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 (tres 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 secciones 6 y 11.0). Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad.

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

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

Se dispone de datos limitados para la formulación subcutánea en la población de pacientes sin tratamiento previo con Tysabri (ver sección 4.1).

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 7).

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. No se han realizado estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de este medicamento cuando se cambia a los pacientes desde tratamientos modificadores de la enfermedad con efecto inmunosupresor a Tysabri. Se desconoce si los pacientes que cambian de estos tratamientos a este medicamento presentan un mayor riesgo de LMP, 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 este medicamento; ver apartado “Detección de la LMP mediante RM”).

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 7).

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 glatirámico a natalizumab, siempre que no haya signos de anomalías relevantes relacionadas con el tratamiento como, por ejemplo, neutropenia y linfopenia.

Cuando se cambia de dimetil fumarato, el periodo de reposo farmacológico (lavado) debe ser suficiente para la recuperación del recuento de linfocitos antes de iniciar 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 11.0).

Puesto que los pacientes que han recibido una breve exposición inicial a este medicamento y que después han permanecido durante un periodo prolongado sin tratamiento tienen un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos anti-natalizumab y/o hipersensibilidad tras la readministración, 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 4.1).

Acontecimientos hepáticos

Se han notificado acontecimientos adversos graves y espontáneos de lesiones hepáticas durante la fase posterior a la comercialización (ver sección 11.0). Estas lesiones hepáticas se pueden producir en cualquier momento durante el tratamiento, incluso después de la primera dosis. En algunos casos, la reacción volvió a aparecer cuando se reinició el tratamiento. Algunos pacientes con antecedentes médicos de una prueba hepática anormal han experimentado una exacerbación de la prueba hepática anormal mientras recibían el tratamiento. Se debe 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 este medicamento.

Trombocitopenia

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

Interrupción del tratamiento

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

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”.

9.0 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Natalizumab está contraindicado en combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad (ver sección 7).

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 (toxoides 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.

10.0 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 5.0).

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 casos de trombocitopenia en lactantes nacidos de madres que se habían expuesto a natalizumab durante el embarazo. Se recomienda realizar un seguimiento de los recuentos de plaquetas en neonatos nacidos de madres que se hayan expuesto a natalizumab durante el embarazo.

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

Lactancia

Natalizumab se excreta en la leche materna. 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.

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 11.0).

11.0 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 1617 pacientes con EM tratados con natalizumab (perfusión intravenosa) 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 postautorización y las notificaciones espontáneas se presentan a continuación en la Tabla 1. En la clasificación de órganos del sistema, se enumeran según las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Reacciones Adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia de las reacciones adversas				
	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Nasofaringitis Infección del tracto urinario	Infección por herpes	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Herpes oftálmico	Meningoencefalitis herpética Neuronopatía de células granulares por virus JC Retinopatía herpética necrotizante
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune		
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia de las reacciones adversas				
	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Raras</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		Anemia	Trombocitopenia, Púrpura trombocitopénica inmune Eosinofilia	Anemia hemolítica Hematíes nucleados	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				Hiperbilirrubinemia	Daño hepático
<i>Exploraciones complementarias</i>		Enzimas hepáticas aumentados Presencia de anticuerpo a fármaco específico			
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	Reacción relacionada con la perfusión				
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Disnea			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náuseas	Vómitos			
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Fatiga	Pirexia Escalofríos Reacción en el lugar de perfusión Reacción en el lugar de inyección	Edema facial		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito Erupción Urticaria		Angioedema	
<i>Trastornos vasculares</i>		Rubefacción			
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Mareo Cefalea				
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Artralgia				

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones 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 4.1)

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 8.0). 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 8.0). 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 8.0).

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 8.0).

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 8.0). 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 8.0).

Anemia y anemia hemolítica

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

Enfermedades malignas

No se observaron diferencias en la tasa de incidencia de enfermedades malignas entre pacientes tratados con natalizumab y pacientes tratados con placebo durante un periodo de tratamiento de 2 años. No obstante, son necesarias observaciones durante periodos de tratamiento más prolongados antes de poder excluir cualquier efecto del natalizumab sobre la incidencia de enfermedades malignas (ver sección 7.0).

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 $0,1 \times 10^6/l$). 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 $>1500/mm^3$) sin síntomas clínicos. La elevación de los eosinófilos se resolvió en los casos en que se suspendió el tratamiento.

Trombocitopenia

Durante la experiencia post comercialización 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 4.1). 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 reportes

En caso de cualquier inconveniente con el producto, usted puede reportarlo a través del sistema nacional de notificación, completando el formulario que se encuentra en la página de internet de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamando

a ANMAT responde 0800-333-1234. Al reportar efectos secundarios, usted puede proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

12.0 Sobredosis

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

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

En caso de sobredosis, ir al hospital más cercano o contactar a los siguientes centros de toxicológicos:

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

13.0 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.

Envase con dos jeringas precargadas.

14.0 Precauciones especiales de conservación

Conservar en heladera (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 en su embalaje original durante un máximo de 24 horas a temperatura ambiente (hasta 25 °C). Las jeringas precargadas no se deben volver a colocar en la heladera. No utilice fuentes de calor externas, como agua caliente, para calentar las jeringas precargadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°: 55.340**

Directora Técnica: María Natalia Riesco, Farmacéutica

Manufacturado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO. KG – Schützenstrasse
87, 99-101, 88212 Ravensburg, Alemania

Importado y Distribuido por: BIOGEN ARGENTINA S.R.L. – Av. Libertador 352 Piso 7
(B1638BHF) – Vicente Lopez – Buenos Aires.

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

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.