

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TYSABRI® 300 mg/15 mL concentrado para solución para infusión

Para Perú: TYSABRI® 300mg/15 mL concentrado para solución para perfusión

NOMBRE GENÉRICO

Natalizumab

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Solución

Cada vial (frasco ampolla) contiene:

Natalizumab.....	300 mg
Excipiente c.b.p.....	15 mL

Cada vial (frasco ampolla) de Tysabri® contiene los siguientes excipientes:

- Fosfato monobásico de sodio monohidrato
- Fosfato dibásico de sodio heptahidrato
- Cloruro sódico
- Polisorbato 80 (E433)
- Agua para preparaciones inyectables

Solución diluida

Cuando se diluye (ver sección 6.5), la solución para infusión/perfusión contiene aproximadamente 2,6 mg por mL de natalizumab.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para infusión/perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

- Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido un tratamiento completo y adecuado con al menos un tratamiento modificador de la enfermedad (para

excepciones e información sobre los periodos de reposo farmacológico (lavado), ver las secciones 4.4 y 5.1)

O bien

- Pacientes con EMRR grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones 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.

4.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Los pacientes tratados con este medicamento deben recibir la tarjeta 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 LMP.

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

Es posible que algunos pacientes hayan estado expuestos a medicamentos inmunodepresores (por ejemplo, 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 están inmunocomprometidos antes de iniciar el tratamiento (ver sección 4.4).

Posología

TYSABRI® se administra por infusión/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 natalizumb 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 inmunodepresores antes de recibir el medicamento y la presencia de anticuerpos frente al virus de John Cunningham (VJC) (ver sección 4.4).

Readministración

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal y hepática

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

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía intravenosa.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración (ver sección 6.5).

Una vez efectuada la dilución (ver sección 6.5) la solución para infusión/perfusión se administrará durante un periodo aproximado de 1 hora y los pacientes deberán estar bajo observación durante la infusión/perfusión y durante 1 hora después de finalizada ésta, para detectar posibles signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad.

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

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

TYSABRI® concentrado para solución para infusión/perfusión no debe administrarse como inyección en bolo.

4.3. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 2.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
- Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunodepresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos; ver las secciones 4.4 y 4.8).
- Combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad.
- Neoplasias malignas activas conocidas, excepto pacientes con carcinoma basocelular de la piel.

4.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Trazabilidad

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

El uso de este medicamento se ha asociado a un incremento del riesgo de LMP, una infección oportunista causada por el virus JC, que puede ser mortal o producir discapacidad grave. Debido al aumento del riesgo de LMP, los beneficios y riesgos del tratamiento deben ser reconsiderados en cada caso por el médico especialista y el paciente; se debe monitorizar a los pacientes a intervalos regulares durante todo el tratamiento y los pacientes deben recibir instrucciones, junto con sus cuidadores sobre los signos y síntomas tempranos de la LMP. El virus JC causa también neuropatía 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 mayor 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 previo al 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 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 y que no han recibido tratamiento inmunosupresor previo, el nivel de respuesta de anticuerpos anti VJC (índice) está asociado al nivel de riesgo de LMP.

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

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 “*Guía de información y de manejo para el médico*”.

Determinación de anticuerpos anti-VJC

La determinación de anticuerpos anti-VJC, proporciona información de apoyo para 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 de plasmático (PLEX) o de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) pueden 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 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 Tysabri y que presente síntomas neurológicos y/o lesiones cerebrales nuevas en la RM. Se han notificado casos de LMP asintomática en base a la RM y los resultados positivos para ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo.

Para obtener más información sobre la gestión del riesgo de LMP en los pacientes tratados con natalizumab, los médicos deben consultar 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 (por ejemplo, síntomas cognitivos, psiquiátricos o síndrome cerebeloso). Hay que recomendar también a los pacientes que informen a su pareja o cuidadores acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden observar síntomas que el paciente no advierte.

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

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

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

Basándose en un análisis retrospectivo de pacientes tratados con natalizumab desde su aprobación, no se han observado diferencias en la supervivencia 2 años después del diagnóstico de LMP entre los pacientes que recibieron PLEX y los que no. Para otras consideraciones sobre el tratamiento de la LMP, ver 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 la sección 4.8).

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

La necrosis retiniana aguda (NRA) es una infección vírica fulminante rara de la retina causada por la familia del 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 presentan síntomas oculares tales como disminución de la agudeza visual, enrojecimiento y dolor ocular deben ser derivados para someterse a una prueba de detección de NRA. Tras el diagnóstico clínico de NRA, se debe considerar la suspensión de este medicamento en estos pacientes.

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

Si algún 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 para el paciente. Hay que indicar a los pacientes que si contraen alguna infección deben informar a su médico de que están siendo tratados con este medicamento.

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

Hipersensibilidad

Se han asociado reacciones de hipersensibilidad a este medicamento, incluidas reacciones sistémicas graves (ver sección 4.8). Generalmente, estas reacciones se produjeron durante la infusión/perfusión o en el curso de la hora siguiente. El riesgo de hipersensibilidad fue mayor con las primeras infusiones y en los pacientes expuestos nuevamente a TYSABRI® después de una breve exposición inicial (una o dos infusiones) y un periodo prolongado (tres meses o más) sin tratamiento. Sin embargo, debe considerarse el riesgo de reacciones de hipersensibilidad en cada infusión/perfusión administrada.

Los pacientes deben mantenerse en observación durante la infusión/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 con inmunodepresores

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

En los ensayos clínicos de fase 3 de EM con la infusión/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 corticosteroides 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 4.3).

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

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

Cuando se cambia de dimetilfumarato, 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.

La teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin ningún procedimiento de eliminación acelerada, la depuración de teriflunomida del plasma puede tardar de unos meses hasta 2 años. Se recomienda realizar un procedimiento de eliminación acelerada, tal como se indica en la ficha técnica 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 prologados y significativos. Dado que se desconoce la duración real de estos efectos, no se recomienda iniciar 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 eventos relacionados con la infusión/perfusión pueden indicar la formación de anticuerpos contra natalizumab. En estos casos, hay que evaluar la presencia de anticuerpos y, si éstos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de 6 semanas, debe interrumpirse el tratamiento, ya que los anticuerpos persistentes se asocian con una reducción importante de la eficacia de TYSABRI® y un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.8).

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

Acontecimientos hepáticos

Se han notificado acontecimientos adversos graves y espontáneos de lesiones hepáticas durante la fase posterior a la comercialización (ver sección 4.8). Estas lesiones hepáticas se pueden producir en cualquier momento durante el tratamiento, incluso después de la

primera dosis. En algunos casos, la reacción volvió a aparecer cuando se reinició el tratamiento. Algunos pacientes con antecedentes médicos de una prueba hepática anormal han experimentado una exacerbación de la prueba hepática anormal mientras recibían el tratamiento. Se debe monitorizar a los pacientes como corresponda para determinar si tienen deterioro de la función hepática; 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 moratones espontáneos. Si se confirma el diagnóstico de trombocitopenia, se debe considerar la suspensión del tratamiento con natalizumab.

Interrupción del tratamiento

Si se toma la decisión de detener el tratamiento con natalizumab, el médico deberá tener en cuenta que natalizumab permanece en la sangre y que tiene efectos farmacodinámicos (por ejemplo, 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 a natalizumab. En el caso de fármacos como el interferón y el acetato de glatirámeroo, la exposición concomitante de esta duración no se asoció a riesgos de seguridad en estudios clínicos. No se dispone de datos en pacientes con EM en relación con la exposición concomitante con fármacos inmunodepresores. El uso de estos fármacos poco después de la discontinuación de natalizumab puede dar lugar a un efecto inmunodepresor adicional. Esto debe analizarse detenidamente caso por caso, y puede ser adecuado efectuar un período de lavado de natalizumab. Los ciclos cortos de esteroides utilizados para tratar las recaídas no se asociaron a un aumento de la incidencia de infecciones en estudios clínicos.

Contenido de sodio

Antes de la dilución, este medicamento contiene 52 mg de sodio por cada vial de medicamento, equivalente al 2,6 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

Vacunaciones

En un estudio abierto aleatorizado de 60 pacientes con EM recurrente no se observaron diferencias significativas en la respuesta inmunitaria humoral a un antígeno de recuerdo (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 este medicamento durante 6 meses en comparación con un grupo control sin tratar. El uso de vacunas vivas todavía no se han estudiado.

4.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA.

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

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

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

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

Durante la experiencia poscomercialización, se han notificado trombocitopenia y anemia en lactantes nacidos de madres que se habían expuesto a natalizumab durante el embarazo. Se recomienda realizar un seguimiento de los recuentos de plaquetas y hemoglobina 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 humana. No se conoce el efecto de natalizumab en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con natalizumab.

Fertilidad

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

4.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS

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

4.8. REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos controlados con placebo en 1617 pacientes con EM tratados con natalizumab durante un máximo de 2 años (placebo: 1135), se produjeron eventos adversos que motivaron la suspensión del tratamiento en el 5,8% de los pacientes tratados con natalizumab (placebo: 4,8%). Durante el periodo de 2 años que duraron los estudios, 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 (infusión/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 por órganos y sistemas, se enumeran según las siguientes categorías: Muy Frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ 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 1. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de 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		
<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>		Enzima hepáticos aumentados Presencia de anticuerpos a fármaco específico			
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	Reacción relacionada con la infusión/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 infusión/perfusión Reacción en el	Edema facial		

		lugar de inyección			
<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 relacionadas con la infusión/perfusión (RRP)

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

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, se observaron reacciones de hipersensibilidad en el 4 % de los pacientes. En menos del 1 % de los pacientes que recibieron este medicamento se observaron reacciones anafilácticas/anafilactoides. Las reacciones de hipersensibilidad se produjeron normalmente durante la infusión/perfusión o durante la hora siguiente (ver sección 4.4). Durante el periodo posterior a la comercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad que han cursado con uno o más de los siguientes síntomas asociados: hipotensión, hipertensión, dolor torácico, molestias torácicas, disnea, angioedema, además de síntomas más habituales como erupción cutánea y urticaria.

Inmunogenicidad

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

Si tras aproximadamente 6 meses de tratamiento se sospecha de anticuerpos persistentes, bien debido a una eficacia reducida o bien a que se produzcan eventos relacionados con la infusión/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 infusión/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 año-paciente, tanto en el grupo de los pacientes tratados con natalizumab como el grupo que recibió 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 estudios clínicos de EM. En otros estudios 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 de postcomercialización, 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 a varios años (ver sección 4.4).

En la experiencia de post-comercialización, se han observado casos raros de necrosis retiniana aguda (NRA) en pacientes que recibieron TYSABRI®. Algunos casos ocurrieron en pacientes con infecciones del sistema nervioso central por herpes (por ejemplo, meningitis y encefalitis por herpes). Los casos graves de NRA, que afectaron uno o ambos ojos, produjeron ceguera en algunos pacientes. El tratamiento reportado en estos casos incluyó tratamiento antiviral y en algunos, cirugía (ver sección 4.4).

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

Acontecimientos hepáticos

Se han notificado casos espontáneos de lesiones hepáticas graves, aumento de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia durante la fase post-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 postcomercialización.

Enfermedades malignas

No se observaron diferencias en la tasa de incidencia de enfermedades malignas entre los pacientes tratados con natalizumab y pacientes tratados con placebo durante un periodo de tratamiento de 2 años. No obstante, son necesarias observaciones durante períodos 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 natalizumab se asoció a aumentos de los números de linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y eritrocitos nucleados circulantes. No se observaron aumentos del número de neutrófilos. Los incrementos de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos con respecto a los valores basales variaron entre el 35 % y el 140 % para los tipos de células individuales, aunque los recuentos celulares medios se mantuvieron dentro de los límites normales con la formulación para administración i.v. Durante el tratamiento con la formulación para la administración i.v. de este medicamento, se observaron pequeñas reducciones de la concentración de hemoglobina (reducción media de 0,6 g/dl), del hematocrito (reducción media del 2 %) y del número de eritrocitos (reducción media de $0,1 \times 10^6/l$). 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 los eventos adversos graves en 621 pacientes pediátricos con EM, incluidos en un meta-análisis (ver sección 5.1). Dentro de las limitaciones de estos datos, no se

identificaron nuevas señales en esta población de pacientes. Se notificó un caso de meningitis herpética en el metaanálisis. 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 post-comercialización.

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 de los correos electrónicos farmacovigilancia@stendhalpharma.com y Stendhal Perú: fvperu@stendhalpharma.com.

4.9 SOBREDOSIS

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inmunosupresores selectivos.

Código ATC: L04AA23

Efectos farmacodinámicos

Natalizumab es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión y se une a la subunidad alfa 4 de las integrinas humanas, altamente expresada en la superficie de todos los leucocitos a excepción de los neutrófilos. En particular, natalizumab se une a la integrina alfa 4 beta 1 ($\alpha 4\beta 1$), bloqueando la interacción con su receptor análogo, la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM 1) y a los ligandos osteopontina y segmento de conexión 1 (CS 1), un dominio alternativamente dividido de la fibronectina. 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 de 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, natalizumab puede actuar para suprimir la actividad inflamatoria presente en el sitio

de la enfermedad e inhibir aún más el reclutamiento y la migración de células inmunes hacia los tejidos inflamados.

En la EM, se cree que las lesiones ocurren cuando linfocitos T activados atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE). La migración de leucocitos a través de la BHE supone una interacción entre moléculas de adhesión de las células inflamatorias y de las células endoteliales de la pared vascular. La interacción entre $\alpha 4\beta 1$ y sus dianas representa un componente importante de la inflamación patológica del encéfalo y la alteración de dicha interacción conduce a una disminución de la inflamación. En condiciones normales, la VCAM-1 no se expresa en el parénquima del encéfalo. Sin embargo, en presencia de citoquinas proinflamatorias, se sobre-activa la VCAM-1 de las células endoteliales, y posiblemente de las células gliales, cerca de los focos de inflamación. En la aparición de la inflamación del sistema nervioso central (SNC) en la EM, la interacción de $\alpha 4\beta 1$ con la VCAM-1, el CS-1 y la osteopontina 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 $\alpha 4\beta 1$ con sus dianas reduce la actividad inflamatoria presente en el encéfalo en la EM e inhibe el reclutamiento de nuevas células inmunes y su migración al tejido inflamado, reduciendo así la formación o la extensión de lesiones de EM.

Eficacia clínica

Ensayo clínico AFFIRM

La eficacia de este medicamento como monoterapia ha sido evaluada en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo de 2 años de duración (estudio AFFIRM) en pacientes con EMRR que habían experimentado al menos 1 brote clínico durante el año anterior a su inclusión y tenían una puntuación entre 0 y 5 en la escala expandida del estado de discapacidad de Kurtzke (EDSS). La mediana de la edad de los pacientes fue de 37 años, y la de la duración de la enfermedad, de 5 años. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir, según una relación de 2 a 1, Tysabri 300 mg (n=627) o placebo (n=315) cada 4 semanas, hasta un total de 30 perfusiones. Se realizaron evaluaciones neurológicas cada 12 semanas y en los momentos de sospecha de brotes. Se realizaron anualmente evaluaciones mediante resonancia magnética, utilizando imágenes T1 de lesiones reforzadas con gadolinio (Gd) e imágenes T2 de lesiones hiperintensas.

Las características y resultados del estudio se presentan en la tabla 2.

Tabla 2 – Ensayo AFFIRM: principales características y resultados	
Diseño	Monoterapia; estudio 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 1 año	Tasa de brotes
Variable a 2 años	Evolución de la EDSS
Variabes secundarias	Variabes 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)
EDSS basal, mediana (intervalo)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
RESULTADOS		
Tasa anual de brotes		
Al cabo de 1 año (variable primaria)	0,805	0,261
Al cabo de 2 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 1 año	53%	76%
Al cabo de 2 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 reforzadas 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 puntos 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 EMRR de evolución rápida (pacientes con 2 ó más recaídas y 1 ó más lesiones Gd+), la tasa anualizada de recaída fue de 0,282 en el grupo tratado con natalizumab (n=148) y de 1455 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 estudio.

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 meta-análisis postcomercialización utilizando datos de 621 pacientes pediátricos con esclerosis múltiple tratados con natalizumab (mediana de la edad 17 años, intervalo 7-18 años, 91% ≥ 14 años de edad). En este análisis, un subgrupo limitado de pacientes con información previa al tratamiento disponible (158 de 621 pacientes) mostró una reducción de la tasa anualizada de recaídas 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 mostró un menor riesgo de LMP en los pacientes tratados con intervalo extendido de dosis, IED (hazard ratio = 0,06, IC 95 % de hazard ratio = 0,01 a 0,22).

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

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

Administración intravenosa cada 6 semanas

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

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

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

Tabla 3. Estudio NOVA: principales características y resultados		
Diseño	Monoterapia; ensayo internacional de fase 3b, prospectivo, aleatorizado, intervencional, controlado, abierto, ciego para los evaluadores	
Sujetos	EMRR (criterios de McDonald)	
Administración del tratamiento (parte 1)	Natalizumab cada 4 semanas 300 mg IV	Natalizumab cada 6 semanas 300 mg IV
Aleatorizados	248	251

RESULTADOS		
Población mITT ^a de la parte 1 en la semana 72	242	247
Lesiones nuevas o nuevamente crecientes en T2, desde el inicio hasta la semana 72		202
Sujetos con número de lesiones = 0	189 (78,1 %)	(81,8 %)
= 1	7 (3,6 %)	5 (2,0 %)
= 2	1 (0,5 %)	2 (0,8 %)
= 3	0	0
= 4	0	0
≥5	0	2* (0,8 %)
datos faltantes	45 (18,6 %)	36 (14,6 %)
Media ajustada de lesiones nuevas o nuevamente crecientes hiperintensas en T2 (variable primaria)*	0,05 (0,01, 0,22)	0,20 (0,07, 0,63)
IC del 95 % ^{b,c}	P = 0,0755	
Proporción de sujetos que presentaron lesiones nuevas o nuevamente crecientes en T2	4,1 %	4,3 %
Proporción de sujetos que presentaron lesiones hipointensas en T1	0,8 %	1,2 %
Proporción de sujetos que presentaron lesiones realizadas con Gd	0,4 %	0,4 %
Tasa anualizada de brotes ajustada	0,00010	0,00013
Proporción de sujetos libres de brotes**	97,6 %	96,9 %
Proporción de sujetos sin empeoramiento en EDSS confirmado a las 24 semanas	92 %	90 %
<p>^a Población por intención de tratar modificada (mITT), que incluyó a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis del tratamiento del estudio (intervalo estándar de dosis de natalizumab o intervalo extendido de dosis de natalizumab) y tuvieron al menos 1 resultado posbasal en las siguientes evaluaciones de eficacia clínica: evaluaciones de eficacia por RM, brotes, escala expandida del estado de discapacidad (EDSS), prueba de clavijas (9-HPT), prueba de la marcha cronometrada de 25 pies (T25FW), test de símbolos y dígitos (SDMT), cuestionario de satisfacción con el tratamiento (TSQM), escala de impresión clínica global (CGI).</p> <p>^b Estimado mediante regresión binomial negativa con el tratamiento como clasificación y el peso corporal inicial (≤ 80 frente a > 80 kg), la duración de la exposición a natalizumab al inicio (≤ 3 frente a > 3 años) y la región (Norteamérica, Reino Unido, Europa e Israel y Australia) como covariables.</p> <p>^c Las lesiones observadas se incluyen en el análisis independientemente de los eventos intercurrentes, y los valores que faltan debido a la eficacia o la seguridad (6 sujetos cambiaron a la pauta de administración cada 4 semanas y 1 sujeto con la pauta de administración cada 6 semanas y otro con la pauta de administración cada 4 semanas interrumpieron el tratamiento) se imputan por el peor caso de los sujetos en tratamiento en la misma visita en el mismo grupo de tratamiento o de otro modo mediante imputación múltiple.</p> <p>* La diferencia numérica observada en las lesiones nuevas o aumentadas entre los dos grupos de tratamiento se debió al elevado número de lesiones que se produjeron en dos sujetos del grupo de la pauta de administración cada 6 semanas: un sujeto que presentó lesiones tres meses después de la interrupción del tratamiento y un segundo sujeto al que se le diagnosticó leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asintomática en la semana 72.</p> <p>** Brotes: los brotes clínicos se evaluaron según la definición de síntomas neurológicos nuevos o recurrentes no asociados a fiebre o a una infección con una duración mínima de 24 horas.</p>		

5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Tras la administración repetida por vía intravenosa de una dosis de 300 mg de natalizumab a pacientes con EM, la concentración sérica máxima media observada fue 110 ± 52 µg/ml. La media de las concentraciones promedio de natalizumab en el estado estacionario durante el periodo de administración osciló entre 23 µg/ml y 29 µg/ml en la pauta de administración cada 4 semanas. En todo momento, las concentraciones mínimas medias de la pauta de administración cada 6 semanas fueron menores aproximadamente entre un 60 y un 70 % que las de la pauta de administración cada 4 semanas. El tiempo previsto hasta alcanzar el estado estacionario fue de aproximadamente 24 semanas. El análisis de farmacocinética poblacional incluyó 12 estudios y 1781 pacientes que recibieron dosis desde 1 a 6 mg/kg y dosis fijas de 150/300 mg.

Distribución

La mediana del volumen de distribución en estado estacionario fue de 5,961 (4,59-6,381, intervalo de confianza del 95 %).

Eliminación

La mediana del aclaramiento lineal en la población fue de 6,1 ml/h, (5,75-6,33 ml/h, intervalo de confianza del 95 %) y la mediana de la semivida fue de 28,2 días. El intervalo del percentil 95 de la semivida terminal es de 11,6 a los 46,2 días.

El análisis de población de 1781 pacientes investigó los efectos sobre la farmacocinética de las covariantes seleccionadas peso corporal, edad, sexo, presencia de anticuerpos antinatalizumab y formulación. Solo el peso corporal, la presencia de anticuerpos antinatalizumab y la formulación utilizada en estudios de fase 2 resultaron influir sobre la eliminación de natalizumab. El aclaramiento de natalizumab aumentó con el peso corporal de un modo menos que proporcional, de forma que un cambio del +/-43 % en el peso corporal dio lugar a un cambio solamente del -33 % al 30 % del aclaramiento. La presencia de anticuerpos antinatalizumab persistentes aumentó el aclaramiento de natalizumab aproximadamente 2,45 veces, consistente con las concentraciones séricas reducidas de natalizumab que se han observado en los pacientes con resultados positivos persistentes en los análisis de anticuerpos.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

5.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los datos en los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de 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 de 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 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 INCOMPATIBILIDADES

Tysabri no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.5.

6.2 TIEMPO DE VIDA ÚTIL

48 meses

6.3 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Concentrado

Conservarse en refrigeración entre 2 °C y 8 °C. No congelar.

Conservar el vial (frasco ampolla) en su caja exterior para protegerlo de la luz.

Solución diluida

Se recomienda que después de la dilución con solución de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) para inyección, se use inmediatamente. De no ser así, la solución diluida debe conservarse a 2 °C – 8 °C y ser administrada/perfundida dentro de un plazo de 8 horas tras la dilución. Los periodos de conservación durante el empleo y las condiciones anteriores son responsabilidad del usuario.

6.4 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón x 01 vial de borosilicato tipo I incoloro x 15mL

6.5 PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Instrucciones de uso:

- Inspeccione el vial (frasco ampolla) 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 la solución de Tysabri para infusión/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 infusión/perfusión.
- Añada los 15 mL de concentrado para solución para infusión/perfusión a 100 mL de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%). Invierta suavemente la solución para que se mezcle completamente. No agite.
- Este medicamento no se debe mezclar con otros fármacos ni diluyentes.

- Inspeccione visualmente el medicamento diluido para comprobar la ausencia de partículas o cambios de color antes de la administración. El producto diluido no debe usarse si se observan partículas extrañas o cambios de color.
- El medicamento diluido debe usarse lo antes posible y en un plazo máximo de 8 horas tras la dilución. Si el producto diluido se conserva a 2 °C – 8 °C (no congelar), debe dejarse que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la infusión/perfusión.
- La solución diluida está prevista para ser administrada/perfundida por vía intravenosa durante 1 hora, a una velocidad aproximada de 2 mL por minuto.
- Una vez finalizada la infusión/perfusión, los tubos de infusión/perfusión intravenosa se lavan con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%).
- Los viales (frascos ampollas) son para un solo uso.
- La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

PRODUCTO BIOTECNOLÓGICO INNOVADOR

Para reportar un evento adverso y/o queja de calidad por favor contacte a Farmacovigilancia Stendhal:

Correo electrónico: farmacovigilancia@stendhalpharma.com

Stendhal Perú: fvperu@stendhalpharma.com

7. REFERENCIA

1. Biogen Idec Ltd, Resumen de las características del producto. Agencia Europea de Medicamentos. <http://www.ema.europa.eu>
2. Drug Bank versión 5. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00108>, accesado el 19 de agosto de 2016.
3. Biogen Idec Research Limited. Clinical Study Report 101MS028. Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of Natalizumán in Pediatric Patients with Multiple Sclerosis. 4 de marzo de 2016.
4. Bonilla F. Pharmacokinetics of Immunoglobulin Administered via Intravenous or Subcutaneous Routes. Immunol allergy Clin N Am 2008; 28: 803-819.
5. Kister, I., Kuesters, G., Chamot, E., Omari, M., Dontas, K., Yarussi, M., Herbert, J. (2014). IV immunoglobulin confounds JC virus antibody serostatus determination. *Neurology® Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 1(3), e29. <http://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000029>

6. Schiff R, Rudd C. Alterations in the Half-Life and Clearance of IgG During Therapy with Intravenous γ -Globulin in 16 Patients with Severe Primary Humoral Immunodeficiency. J Clin Immunol 1986; 6 (3): 256-64.
7. Signal assessment report on Necrotising retinitis with Natalizumab. EMA/PRAC/4288/2016. 18 de abril de 2016.

Fabricado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co., Ravensburg, Alemania

Distribuido Bajo Licencia de: Biogen Idec Limited, Maidenhead, Reino Unido.

Acondicionado por: FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS., Dinamarca.

Distribuido e importado por:

En Perú: Stendhal Perú S.A., RUC 20535696251, Calle Rio de la Plata N°315 2° Piso Urb. Santa Cruz, San Isidro, Lima.

Titular del registro sanitario en Centro América y República Dominicana: Biogen Idec Ltd., Reino Unido

Fecha de la revisión de texto de la ficha técnica: 16 de Diciembre de 2022