



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TYSABRI 300 mg concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y ANTITATIVA

Cada mililitro de concentrado contiene 20 mg de natalizumab.

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

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

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

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución incolora, límpida o ligeramente opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta.
- Estos pacientes pueden definirse como los que no han respondido a un curso completo y adecuado (normalmente un año de tratamiento por lo menos) de un interferón beta. Los pacientes deben haber tenido al menos una recidiva durante el año anterior mientras recibían la terapia, y tener al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en la resonancia magnética (RM) craneal o al menos 1 lesión realizada con gadolinio. Los pacientes “no respondedores” pueden definirse también como los que presentan una tasa de recidiva igual o mayor, o recidivas graves activas, en comparación con el año anterior.

o bien

- Pacientes adultos de 18 años de edad o mayores con esclerosis múltiple remitente recidivante grave de evolución rápida definida por 2 o más recidivas incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con TYSABRI será iniciado y supervisado en todo momento por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas, en centros con fácil acceso a un servicio de RM. Los pacientes tratados con TYSABRI deben recibir la tarjeta de alerta del paciente y ser informados de los riesgos de TYSABRI (véase también el prospecto). Después de

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

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

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

Es posible que algunos pacientes hayan estado expuestos a medicamentos inmunodepresores (p.ej., mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina). Estos medicamentos pueden causar una inmunodepresión prolongada, incluso después de suspender la administración. Por consiguiente, el médico debe confirmar que estos pacientes no presentan inmunodepresión antes de iniciar el tratamiento con TYSABRI (véase también la sección 4.4).

Posología

Adultos

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

Se debe reconsiderar detenidamente la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren signos de beneficio terapéutico después de 6 meses.

Se han obtenido datos sobre la seguridad y la eficacia de natalizumab a los 2 años mediante ensayos doble ciego controlados. Después de 2 años, la continuación del tratamiento debe considerarse sólo después de volver a evaluar los posibles efectos beneficiosos y riesgos. Los pacientes deben ser reinformados sobre los factores de riesgo de LMP, como la duración del tratamiento, el uso de inmunodepresores antes de recibir TYSABRI y la presencia de anticuerpos anti-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.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal y hepática

No se han realizado estudios para investigar los efectos de

la insuficiencia renal o hepática.

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía intravenosa.

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

Una vez efectuada la dilución (ver sección 6.6), la solución para perfusión se administrará durante un periodo aproximado de 1 hora y los pacientes deberán estar bajo observación durante la perfusión y durante 1 hora después de finalizada ésta, para detectar posibles signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad.

TYSABRI no debe administrarse mediante inyección en bolo.

4.3 Contraindicaciones

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

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

Combinación con interferones beta o con acetato de glatirámico.

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

Niños y adolescentes menores de 18 años.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

El uso de TYSABRI se ha asociado a un incremento del riesgo de LMP, una infección oportunista causada por el virus JC, que puede ser mortal o producir discapacidad grave. Debido al aumento del riesgo de LMP, los beneficios y riesgos del tratamiento con TYSABRI deben ser reconsiderados en cada caso por el médico especialista y el paciente.

Los pacientes deben recibir instrucciones junto con sus

cuidadores sobre los signos y síntomas tempranos de la LMP.

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. Hay una experiencia limitada en pacientes que hayan recibido más de 4 años de tratamiento con TYSABRI, por lo que actualmente no es posible estimar el riesgo de LMP en estos pacientes.
- Uso de inmunodepresores antes del tratamiento con TYSABRI.

El estado de anticuerpos anti-VJC identifica diferentes grados de riesgo de LMP en los pacientes tratados con TYSABRI. Los pacientes con anticuerpos anti-VJC positivos corren un mayor riesgo de sufrir LMP que aquellos con anticuerpos anti-VJC negativos. Los pacientes que presentan los tres factores de riesgo de LMP (es decir, los que tienen anticuerpos anti-VJC positivos y han recibido más de 2 años de tratamiento con TYSABRI y han recibido tratamiento inmunodepresor previo) tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir LMP. En los pacientes que presenten los tres factores de riesgo, el tratamiento con TYSABRI únicamente debe mantenerse si los beneficios son mayores que los riesgos. Puede consultar la cuantificación del riesgo de LMP en los diferentes subgrupos de pacientes en la “Información para el médico y Directrices para el manejo de pacientes”.

La determinación de anticuerpos anti-VJC proporciona información de apoyo para la estratificación del riesgo del tratamiento con TYSABRI. Se recomienda determinar los anticuerpos anti-VJC en suero antes del comienzo del tratamiento con TYSABRI o en los pacientes tratados con TYSABRI cuando no se conozca el estado de anticuerpos. Se aconseja repetir la determinación cada 6 meses en los pacientes con anticuerpos anti-VJC negativos. El análisis de anticuerpos anti-VJC (ELISA) no debe utilizarse para diagnosticar la LMP. No deben realizarse análisis de anticuerpos anti-VJC durante una plasmaféresis, ni como mínimo en las dos semanas siguientes, debido a la eliminación de anticuerpos del suero.

Antes de iniciar el tratamiento con TYSABRI se debe disponer de una imagen reciente (normalmente de menos de 3 meses) de RM como referencia y repetir la resonancia una vez al año para actualizar dicha referencia. Debe vigilarse a los pacientes a intervalos regulares durante todo el tratamiento. Después de dos años de tratamiento, todos los pacientes deben ser informados de nuevo sobre el riesgo de LMP con TYSABRI.

Si se sospecha la existencia de LMP, 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. 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 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 (si es necesario, repitiendo las investigaciones clínicas, las imágenes y/o los análisis, si persisten las sospechas clínicas), podrá reanudarse la administración de natalizumab.

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

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

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

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

LMP y SIRI (Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica)

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

Otras infecciones oportunistas

Aunque se han comunicado otras infecciones oportunistas con el uso de TYSABRI, principalmente en pacientes con

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

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

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

Orientación formativa

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

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

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

Hipersensibilidad

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

Los pacientes deben mantenerse en observación durante la perfusión y durante la hora siguiente (ver sección 4.8). Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad.

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

Deberá suspenderse permanentemente el tratamiento con TYSABRI a los pacientes que hayan experimentado una

reacción de hipersensibilidad.

Tratamiento concomitante o previo con inmunodepresores

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

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

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

Inmunogenicidad

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

Puesto que los pacientes que han recibido una breve exposición inicial a TYSABRI y que después han permanecido durante un periodo prolongado sin tratamiento tienen un mayor riesgo de hipersensibilidad tras la readministración, hay que evaluar la presencia de anticuerpos y, si éstos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de 6 semanas, el tratamiento no se debe reanudar.

Acontecimientos hepáticos

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

recibían TYSABRI. Se debe monitorizar a los pacientes como corresponda para determinar si tienen deterioro de la función hepática; además, hay que indicarles que se pongan en contacto con su médico en caso de que presenten signos y síntomas indicativos de lesión hepática, como ictericia y vómitos. En caso de lesión hepática significativa se debe interrumpir el uso de TYSABRI.

Interrupción del tratamiento con TYSABRI

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

Contenido de sodio en TYSABRI

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Vacunaciones

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de natalizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. No debe utilizarse TYSABRI durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con natalizumab.

Si una mujer se queda embarazada mientras está tomando TYSABRI, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con TYSABRI.

Lactancia

TYSABRI se excreta en la leche humana. Se desconoce el efecto de natalizumab sobre el recién nacido o el lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con TYSABRI.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos controlados con placebo en 1.617 pacientes con EM tratados con natalizumab durante un máximo de 2 años (placebo: 1.135), se produjeron acontecimientos adversos que motivaron la retirada del tratamiento en el 5,8% de los pacientes tratados con natalizumab (placebo: 4,8%). Durante el periodo de 2 años que duraron los ensayos, el 43,5% de los pacientes tratados con natalizumab comunicó reacciones farmacológicas adversas (placebo: 39,6%)¹.

La incidencia más alta de reacciones adversas identifica-

das en ensayos controlados con placebo en pacientes con esclerosis múltiple que recibieron natalizumab en la dosis recomendada corresponde a mareos, náuseas, urticaria y temblores asociados a las perfusiones.

Lista de reacciones adversas

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

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

Frecuentes (= 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (= 1/1.000 a < 1/100).

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

Infecciones e infestaciones

Frecuentes	Infección del tracto urinario Nasofaringitis
------------	---

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes	Urticaria
Poco frecuentes	Hipersensibilidad

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes	Cefaleas Mareos
Poco frecuentes	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes	Vómitos Náuseas
------------	--------------------

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes	Artralgia
------------	-----------

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes	Temblores Fiebre Fatiga
------------	-------------------------------

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones a la perfusión

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Inmunogenicidad

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

Si tras aproximadamente 6 meses de tratamiento se sospecha la existencia de anticuerpos persistentes, bien debido a una eficacia reducida o bien a que se produzcan acontecimientos relacionados con la perfusión, éstos pueden detectarse y confirmarse posteriormente repitiendo el análisis al cabo de 6 semanas del primer resultado positivo. Dado que la eficacia puede reducirse y la incidencia de reacciones de hipersensibilidad o relacionadas con la perfusión puede aumentar en los pacientes con anticuerpos persistentes, el tratamiento debe suspenderse en los pacientes que desarrollen anticuerpos persistentes.

Infecciones, incluida LMP e infecciones oportunistas

En los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, la tasa de infecciones fue de aproximadamente 1,5 por paciente y año, tanto en el grupo de los pacientes tratados con natalizumab como en el de los que recibieron placebo. La naturaleza de las infecciones fue generalmente similar en los pacientes tratados con natalizumab y en los que recibieron placebo. Se comunicó un caso de diarrea por *Cryptosporidium* en ensayos clínicos de EM. En otros ensayos clínicos se han comunicado casos de infecciones oportunistas adicionales, algunas de ellas mortales. En los ensayos clínicos se produjeron infecciones herpéticas (virus Varicela-Zoster, virus del herpes simple) con una frecuencia ligeramente mayor en los pacientes tratados con natalizumab que en los pacientes tratados con placebo. En la experiencia poscomercialización, se han descrito casos graves, incluyendo un caso mortal de encefalitis herpética. Ver sección 4.4.

La mayoría de los pacientes no interrumpieron el tratamiento con natalizumab durante las infecciones y se recuperaron con un tratamiento adecuado.

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).

Acontecimientos hepáticos

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

Enfermedades malignas

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

Efectos en las pruebas de laboratorio

En los ensayos clínicos controlados de 2 años de duración realizados en pacientes con EM, el tratamiento con TYSABRI se asoció a aumentos de los números de linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y eritrocitos nucleados circulantes. No se observaron aumentos del número de neutrófilos. Los incrementos de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos con respecto a los valores basales variaron entre el 35% y el 140% para los tipos de células individuales, aunque los recuentos celulares medios se mantuvieron dentro de los límites normales. Durante el tratamiento con TYSABRI se observaron pequeñas re-

ducciones de la concentración de hemoglobina (reducción media de 0,6 g/dl), del hematocrito (reducción media del 2%) y del número de eritrocitos (reducción media de $0,1 \times 10^6/l$). Todos los cambios en las variables hematológicas se restablecieron hasta los valores previos al tratamiento, generalmente en las 16 semanas siguientes a la última dosis de TYSABRI, y los cambios no se asociaron a síntomas clínicos. Después de la comercialización, se han recibido informes de eosinofilia (recuento de eosinófilos $>1.500/mm^3$) sin síntomas clínicos. La elevación de los eosinófilos se resolvió en los casos en que se suspendió el tratamiento con TYSABRI.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA23

Efectos farmacodinámicos

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

flamación patológica del encéfalo y la alteración de dicha interacción conduce a una disminución de la inflamación. En condiciones normales, la VCAM- 1 no se expresa en el parénquima del encéfalo. Sin embargo, en presencia de citoquinas proinflamatorias, se sobreactiva la VCAM- 1 de las células endoteliales, y posiblemente de las células gliales, cerca de los focos de inflamación. En la aparición de la inflamación del sistema nervioso central (SNC) en la EM, la interacción de alfa- 4- beta- 1 con la VCAM- 1, el CS- 1 y la osteopontina constituye el mecanismo de mediación de la migración y la firme adhesión de los leucocitos al parénquima encefálico y puede perpetuar la cascada inflamatoria en el tejido del SNC. El bloqueo de las interacciones moleculares de alfa- 4- beta- 1 con sus dianas reduce la actividad inflamatoria presente en el encéfalo en la EM e inhibe el reclutamiento de nuevas células inmunes y su migración al tejido inflamado, reduciendo así la formación o la extensión de lesiones de EM.

Eficacia clínica

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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 i.v. cada 4 semanas	
Criterio de valoración a un año	Tasa de recidiva	
Criterio de valoración a dos años	Evolución de la EDSS	
Criterios de valoración secundarios	Variables derivadas de la tasa de recidiva / variables derivadas de la RM	
Sujetos	Placebo	Natalizumab
Aleatorizados	315	627
Completaron 1 año	296	609
Completaron 2 años	285	589
Edad, años, mediana (intervalo)	37 (19-50)	36 (18-50)
Historial de EM, años, mediana (intervalo)	6,0 (0-33)	5,0 (0-34)
Tiempo desde el diagnóstico, años, mediana (intervalo)	2,0 (0-23)	2,0 (0-24)
Recidivas en los últimos 12 meses, mediana (intervalo)	1,0 (0-5)	1,0 (0-12)
EDSS basal, mediana (intervalo)	2 (0-6,0)	2 (0-6,0)
RESULTADOS		
Tasa anual de recidiva		
Al cabo de un año (criterio principal)	0,805	0,261
Al cabo de dos años	0,733	0,235
Un año	Cociente de tasas 0,33 IC _{95%} 0,26 ; 0,41	
Dos años	Cociente de tasas 0,32 IC _{95%} 0,26 ; 0,40	
Libres de recidivas		
Al cabo de un año	53%	76%
Al cabo de dos años	41%	67%
DISCAPACIDAD		
Proporción que progresaron ¹ (confirmación de 12 semanas; resultado principal)	29%	17%
	Cociente de riesgo 0,58, IC _{95%} 0,43; 0,73, p< 0,001	
Proporción que progresaron ¹ (confirmación de 24 semanas)	23%	11%
	Cociente de riesgo 0,46, IC _{95%} 0,33; 0,64, p< 0,001	
RM (0-2 años)		
Mediana del % de cambio del volumen de las lesiones hiperintensas en T2	+8,8%	-9,4% (p< 0,001)
Número medio de lesiones nuevas o nuevamente crecientes hiperintensas en T2	11,0	1,9 (p< 0,001)
Número medio de lesiones hipointensas en T1	4,6	1,1 (p< 0,001)
Número medio de lesiones realzadas con Gd	1,2	0,1 (p< 0,001)

¹ La progresión de la discapacidad se definió como un aumento de al menos 1,0 punto de la EDSS desde una EDSS basal \geq 1,0 sostenido durante 12 ó 24 semanas o un aumento de al menos 1,5 punto de la EDSS desde una EDSS basal = 0 sostenido durante 12 ó 24 semanas.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfato monobásico de sodio monohidrato

Fosfato dibásico de sodio heptahidrato

Cloruro sódico

Polisorbato 80 (E433)

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

TYSABRI no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

4 años

Solución diluida

Se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de la dilución con cloruro sódico al 0,9%. De no ser así, la solución diluida debe conservarse a 2 °C - 8 °C y ser perfundida en un plazo máximo de 8 horas tras la dilución. Los periodos de conservación durante el empleo y las condiciones anteriores son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Concentrado

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Un vial por caja.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de uso:

1. Inspeccione el vial de TYSABRI para comprobar la ausencia de partículas antes de la dilución y la administración. Si se observan partículas o si el líquido no es incoloro y transparente o ligeramente opalescente, no debe usarse el vial.
2. Use una técnica aséptica para preparar TYSABRI solución para perfusión intravenosa. Retire la cápsula levadiza del vial. Inserte la aguja de la jeringa en el vial, a través del centro del tapón, y aspire 15 ml de concentrado para solución para perfusión.
3. Añada los 15 ml de concentrado para solución para perfusión a 100 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Invierta suavemente la solución de TYSABRI para que se mezcle completamente. No agite.
4. TYSABRI no se debe mezclar con otros fármacos ni diluyentes.

-
5. Inspeccione visualmente el medicamento diluido para comprobar la ausencia de partículas o cambios de color antes de la administración. El producto diluido no debe usarse si se observan partículas extrañas o cambios de color.
 6. El medicamento diluido debe usarse lo antes posible y en un plazo máximo de 8 horas tras la dilución. Si el medicamento diluido se conserva a 2°C – 8°C (no congelar), debe dejarse que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la perfusión.
 7. La solución diluida está prevista para ser perfundida por vía intravenosa durante 1 hora, a una velocidad aproximada de 2 ml/minuto.
 8. Una vez finalizada la perfusión, los tubos de perfusión intravenosa se lavan con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).
 9. Los viales son para un solo uso.
 10. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Elan Pharma International Ltd., Treasury Building, Lower Grand Canal Street, Dublin 2, Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/346/001

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

Fecha de la primera autorización: 27 de junio de 2006

Fecha de la última renovación: 27 de junio de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2013

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