

***Información para el médico\* y  
directrices para el manejo de  
pacientes con esclerosis múltiple en  
tratamiento con natalizumab***

**3ª Edición**

\* El tratamiento con natalizumab será iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas, en centros con fácil acceso a un servicio de resonancia magnética



## Índice

<b>1.</b>	<b>Introducción .....</b>	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>Características generales de Natalizumab.....</b>	<b>6</b>
2.1.	Grupo farmacoterapéutico.....	6
2.2.	Mecanismo de acción .....	6
<b>3.</b>	<b>Natalizumab: Indicación terapéutica .....</b>	<b>7</b>
3.1.	Indicaciones terapéuticas.....	7
3.2.	Poblaciones tratadas: selección de los pacientes .....	7
3.3.	Contraindicaciones.....	8
<b>4.</b>	<b>Infecciones oportunistas.....</b>	<b>9</b>
4.1.	Definición .....	9
4.2.	Infecciones, incluyendo infecciones oportunistas asociadas a natalizumab.....	9
4.2.1.	Infecciones por herpes .....	9
4.3.	Tratamiento de posibles infecciones oportunistas.....	10
4.4.	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) .....	10
4.4.1.	Epidemiología .....	10
4.4.2.	Etiología .....	10
4.4.3.	Anatomía patológica .....	10
4.4.4.	Diagnóstico .....	11
4.4.5.	Pronóstico .....	11
4.5.	La LMP en ensayos clínicos de natalizumab .....	12
4.5.1.	Casos notificados .....	12
4.5.2.	Evaluación de seguridad .....	12
4.6.	Poblaciones tratadas: tratamientos concomitantes .....	12
<b>5.</b>	<b>DIAGNÓSTICO DE LA LMP.....</b>	<b>14</b>
5.1.	Principios generales .....	14
5.2.	Diferenciación clínica entre LMP y EM recidivante .....	14
5.3.	Diferenciación por RM entre LMP y EM recidivante .....	17
5.3.1.	Figura 2. Evaluación por RM.....	19
5.4.	Diferenciación en el laboratorio entre LMP y EM recidivante .....	21
<b>6.</b>	<b>Tratamiento de la LMP .....</b>	<b>23</b>

<b>7.</b>	<b>Reacciones adversas asociadas a las perfusiones .....</b>	<b>24</b>
7.1.	Hipersensibilidad .....	24
7.2.	Tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad a la perfusión en la práctica clínica .....	24
7.3.	Otras reacciones adversas asociadas a las perfusiones.....	24
<b>8.</b>	<b>Inmunogenicidad de natalizumab en ensayos clínicos .....</b>	<b>25</b>
8.1.	Anticuerpos anti-natalizumab en la práctica clínica.....	25
<b>9.</b>	<b>Reacciones adversas hepáticas .....</b>	<b>26</b>
9.1.	Natalizumab y reacciones adversas hepáticas: Consideraciones para el manejo de pacientes .....	26
9.1.1.	Monitorización de las enzimas hepáticas .....	26
9.1.2.	Elevación de las enzimas de función hepática, en pacientes en tratamiento con natalizumab .....	27
<b>10.</b>	<b>Pautas educativas .....</b>	<b>27</b>
10.1.	Cómo informar a los pacientes de los beneficios y los riesgos .....	27
10.2.	Tarjeta de Alerta.....	28
<b>11.</b>	<b>Bibliografía .....</b>	<b>29</b>
<b>12.</b>	<b>APÉNDICES .....</b>	<b>31</b>

## 1. Introducción

Esta guía esta dirigida a los médicos que inician y supervisan el tratamiento con natalizumab conforme a las condiciones de la autorización de comercialización del fármaco y su finalidad es garantizar que éste se use de forma segura y eficaz. Contiene información que debe usarse junto con el resumen de las características del producto (RCP) de natalizumab, el prospecto para el paciente y la tarjeta de alerta para el paciente (ver apéndices 1-3).

Las páginas que siguen contienen información fundamental sobre:

- Características generales de natalizumab.
- Población de pacientes cubierta por las indicaciones restringidas.
- Información acerca de infecciones atípicas y oportunistas.
  - Infecciones oportunistas (incluida la reactivación de tuberculosis).
  - Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
  - Diagnóstico de la LMP; diferenciación entre la LMP y la esclerosis múltiple (EM) recidivante.
- Algoritmo de tratamiento de la LMP.
- Reacciones de hipersensibilidad.
- Reacciones a la perfusión.
- Formación de anticuerpos.
- Reacciones adversas hepáticas
- Necesidad de informar a los pacientes acerca de los beneficios y los riesgos de natalizumab y de entregarles la tarjeta de alerta para el paciente.

## 2. Características generales de Natalizumab

El nombre comercial de natalizumab es Tysabri®

### 2.1. Grupo farmacoterapéutico

Agentes inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA23

### 2.2. Mecanismo de acción

El natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a una molécula de adhesión, la  $\alpha_4$ -integrina, en la superficie de linfocitos T activados y otros leucocitos mononucleares. Estas células desempeñan una función fundamental en la patogenia inflamatoria de la esclerosis múltiple (EM). Natalizumab, al bloquear la interacción con las moléculas de adhesión celular, inhibe su migración a través de la barrera hematoencefálica en los focos de inflamación. Además, natalizumab también suprime la cascada inflamatoria al interferir en las interacciones celulares en el tejido del SNC (Rudick y Sandrock, 2004; von Andrian y Englehardt, 2003).

### 3. Natalizumab: Indicación terapéutica

#### 3.1. Indicaciones terapéuticas

Natalizumab está indicado como terapia única modificadora de la enfermedad en la esclerosis múltiple recurrente remitente altamente activa para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta.
- Pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente grave de evolución rápida.

#### 3.2. Poblaciones tratadas: selección de los pacientes

Natalizumab está indicado como terapia única modificadora de la enfermedad en la esclerosis múltiple recurrente remitente para evitar recidivas y retrasar la progresión de la discapacidad. Debido a consideraciones de seguridad (ver 4.4 y 4.8 del RCP), el tratamiento está limitado a los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes que no han respondido a un curso completo y adecuado con 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 RM craneal o al menos 1 lesión realizada con gadolinio.

Este grupo puede incluir tanto a pacientes que hayan tenido una respuesta terapéutica insuficiente al tratamiento con un interferón como a pacientes que hayan suspendido el tratamiento con interferón beta por intolerancia. No es necesario haber usado todos los demás tratamientos aprobados antes de comenzar natalizumab.

- Pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente 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 cerebral o un incremento significativo de la carga de lesión en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

Este grupo incluye a pacientes no tratados previamente o a pacientes que reciben o han recibido recientemente cualquier otro tratamiento aprobado.

### 3.3. Contraindicaciones

El uso de natalizumab esta contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad a natalizumab o a alguno de los excipientes.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
- Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunosuprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunosupresores o los que presentan inmunosupresión por tratamientos previos, como mitoxantrona o ciclofosfamida).
- Combinación con interferones beta o con acetato de glatiramero.
- Neoplasias malignas activas conocidas, excepto en pacientes con carcinoma basocelular de la piel.
- Niños y adolescentes.



## 4. Infecciones oportunistas

Los médicos responsables de la prescripción deben tener en cuenta la posibilidad de que aparezcan infecciones oportunistas durante el tratamiento con natalizumab (incluida la reactivación de tuberculosis), y deberán incluirlas en el diagnóstico diferencial de todas las infecciones que se desarrollen en pacientes tratados con natalizumab. Es necesario advertir a los pacientes de los síntomas que pueden indicar una infección grave (ver apéndice 3: Tarjeta de alerta).

Si se sospecha una infección oportunista, debe interrumpirse la administración de natalizumab hasta que pueda descartarse por medio de nuevas evaluaciones.

### 4.1. Definición

Una infección oportunista se define como una infección provocada por un microorganismo que generalmente no causa enfermedad o causa únicamente una enfermedad leve o de resolución espontánea en personas con sistemas inmunitarios funcionales, pero que provoca una enfermedad más significativa en personas con afectación inmunitaria. Algunos ejemplos son LMP, candidiasis esofágica, micosis sistémicas, neumonía por *Pneumocystis carinii*, infecciones por micobacterias (como micobacterias atípicas, tuberculosis pulmonar y extrapulmonar y reactivación de tuberculosis), criptosporidiosis intestinal crónica, infecciones víricas diseminadas (como infecciones diseminadas por herpes o citomegalovirus), toxoplasmosis, infecciones por *Cryptosporidium* y sarcoma de Kaposi.

### 4.2. Infecciones, incluyendo infecciones oportunistas asociadas a natalizumab

Se comunicó un caso de diarrea por *Cryptosporidium* en ensayos clínicos de EM. En ensayos clínicos de la enfermedad de Crohn se han comunicado casos de infecciones oportunistas adicionales, algunas de ellas mortales. En estos estudios fue frecuente el uso concomitante de otros medicamentos, incluidos inmunosupresores. La experiencia temprana post-comercialización en la EM incluyó un caso mortal de encefalitis herpética en un paciente tratado previamente con inmunodepresores que recibió una dosis única de natalizumab.

#### 4.2.1. Infecciones por herpes

En los Ensayos Clínicos, se objetivó una incidencia ligeramente mayor de las infecciones por Herpes (*Virus Varicella-Zoster*, *Virus Herpes simplex*) en los pacientes tratados con natalizumab en comparación con los tratados con placebo. En el periodo post-comercialización, se han recogido algunos casos de infecciones graves, incluyendo un caso mortal de encefalitis herpética en un paciente tratado previamente con inmunosupresores, quien había recibido una única dosis de natalizumab.

### 4.3. Tratamiento de posibles infecciones oportunistas

Se investigará detenidamente a todos los pacientes tratados con natalizumab que presenten síntomas de infección. Se valorará la derivación inmediata a un especialista con experiencia en la investigación y el tratamiento de infecciones oportunistas.

**En caso de infecciones graves, se procurará por todos los medios determinar el microorganismo causal.** Si se diagnostica una infección oportunista grave, deberá interrumpirse el tratamiento con natalizumab.

### 4.4. Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

#### 4.4.1. Epidemiología

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva subaguda del sistema nervioso central (SNC). Se describió en la década de 1930 y el término se usó por primera vez en 1958. En un principio se definió como una complicación rara de enfermedades linfoproliferativas en pacientes de mediana edad y geriátricos (Astrom, 1958). También se han notificado casos como consecuencia del tratamiento inmunosupresor en pacientes con trastornos autoinmunes y en receptores de trasplantes de órganos sólidos.

La incidencia de la LMP ha aumentado como consecuencia de la pandemia del VIH. Se ha comunicado que su prevalencia en pacientes con sida es del 5 %. La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), pese a no reducir la incidencia de la LMP en pacientes infectados por el VIH, se ha asociado a una disminución de la mortalidad (Koralnik, 2004).

#### 4.4.2. Etiología

La enfermedad afecta a la sustancia blanca subcortical (Safak y Khalili, 2003) y está causada por la reactivación del virus JC (VJC), un poliomavirus humano (Berger y cols., 1998). Se desconocen los desencadenantes de la replicación del VJC, pero puede obedecer a la confluencia de varios factores de riesgo, uno de los cuales es un sistema inmunitario celular comprometido. Esto puede suceder como consecuencia de la infección por el VIH, de inmunosupresión sistémica o del uso de antineoplásicos, así como de algunos tumores malignos.

#### 4.4.3. Anatomía patológica

La replicación del VJC en el encéfalo causa una infección lítica de oligodendrocitos que provoca la destrucción generalizada de la mielina. Aparecen lesiones microscópicas en la sustancia blanca subcortical que aumentan de tamaño y pueden fusionarse adoptando un patrón característico en la RM.

Los síntomas iniciales reflejan el patrón de desmielinación multifocal. Casi siempre se observa deterioro visual, motor y cognitivo, mientras que son frecuentes la ceguera cortical, la debilidad acusada, como la hemiparesia, y los trastornos conductuales. Otros síntomas comprenden déficit sensitivos, vértigo y crisis comiciales (Berger, 1998). Estos síntomas, así como su evolución, ayudan a diferenciar la aparición de la LMP de la EM recidivante, si bien puede existir cierta superposición.

#### 4.4.4. Diagnóstico

La EFNS ha publicado una serie de directrices para el diagnóstico y el tratamiento de las complicaciones neurológicas de la infección por el VIH, incluida la LMP (Portegies, 2004). Se reproducen aquí los criterios diagnósticos.

La presencia en la RM de déficit neurológicos focales de progresión lenta con alteraciones asimétricas de la sustancia blanca apuntan a una LMP. Las lesiones son hiperintensas en T2, no captan contraste y no tienen efecto masa. Las fibras en U subcorticales están afectadas de modo característico.

La detección de ADN del VJC mediante PCR respalda claramente el diagnóstico, ya que esta prueba tiene una sensibilidad del 72 % a 100 % y una especificidad del 92 % a 100 % (Cinque y cols., 1997). Si la PCR del líquido cefalorraquídeo es negativa, se recomienda repetirla una o dos veces. La prueba de confirmación final sigue siendo la biopsia cerebral, pero una PCR del LCR positiva ofrece indicios aceptables. Se ha demostrado que la RM es el instrumento más sensible para detectar una posible LMP (Whiteman, 1993). Si se dispone de una RM previa como referencia, puede ser de ayuda para diferenciar entre la LMP y otras enfermedades neurológicas, como la EM.

Se ha elaborado un algoritmo diagnóstico detallado para ayudar a los médicos en la evaluación de pacientes con EM tratados con natalizumab que presentan síntomas neurológicos nuevos o un empeoramiento de los existentes. Se describe detalladamente en la sección 5 de esta documentación informativa.

#### 4.4.5. Pronóstico

La enfermedad suele ser mortal en los seis meses posteriores al diagnóstico, si bien algunos pacientes se estabilizan y sobreviven muchos años, aunque a menudo con secuelas neurológicas significativas (Koralnik 2004).

Hay evidencias de que la interrupción del tratamiento inmunosupresor y la reconstitución inmunitaria son eficaces para mejorar la evolución de la LMP (Albrecht, 1998; Koralnik 2004; Crowder, 2005).

La disponibilidad del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha modificado el espectro clínico de la LMP en las personas infectadas por el

VIH; pese a que la incidencia no ha disminuido, la mortalidad se ha reducido del 90 % al 50 % aproximadamente durante los tres primeros meses como resultado de la recuperación del sistema inmunitario.

## **4.5. La LMP en ensayos clínicos de natalizumab**

### **4.5.1. Casos notificados**

Se han identificado tres casos confirmados de LMP asociados a natalizumab en ensayos clínicos realizados antes de la comercialización: dos pacientes con EM y uno con enfermedad de Crohn (EC). Los dos pacientes con EM recibieron natalizumab durante más de 2 años además de IFN $\beta$ -1a (Langer Gould y cols., 2005; Kleinschmidt DeMaster y Tyler 2005). El paciente con EC recibió ocho dosis de natalizumab durante un periodo de 18 meses y presentaba inmunocompromiso debido al uso crónico de azatioprina, manifestado por linfopenia persistente (van Assche y cols., 2005). Dos de los casos fueron mortales: el paciente con EC y uno de los enfermos con EM. Los tres pacientes presentaron cambios clínicos sutiles al principio de la enfermedad, que fueron advertidos por los propios pacientes, sus familias o los profesionales sanitarios.

### **4.5.2. Evaluación de seguridad**

Tras la notificación de estos casos se llevó a cabo una evaluación exhaustiva de la seguridad para determinar si había aparecido LMP en otros pacientes tratados con natalizumab (Yousry y cols., 2006). En esta evaluación exhaustiva no se descubrió ningún otro caso de LMP en los más de 3.000 pacientes examinados. Se incluyó a casi todos los pacientes que habían recibido natalizumab en estudios recientes, por lo que es improbable que se pasara por alto ningún caso de LMP. La aparición de LMP se limitó a dos casos de EM y a un caso de EC, los cuales se habían descrito al principio. Por tanto, se calcula que la incidencia de LMP en los sujetos tratados con natalizumab en ensayos clínicos en la EM y la EC es de 1/1.000, con un IC del 95 % y rango entre 0,2 y 2,8/1.000.

Las evaluaciones demostraron además que no hay ninguna prueba de laboratorio que prediga la aparición de LMP, lo que indica que la vigilancia clínica es la forma más apropiada de control en estos momentos. Las RM craneales efectuadas antes del tratamiento ayudaron a diferenciar la EM de la LMP en pacientes con empeoramiento neurológico. Los médicos y los pacientes deben estar atentos a la aparición de signos y síntomas de LMP; en los pacientes tratados con natalizumab que presentan un nuevo deterioro neurológico, el umbral para suspender el tratamiento e iniciar un estudio diagnóstico apropiado (RM, análisis del LCR) debe ser bajo.

## **4.6. Poblaciones tratadas: tratamientos concomitantes**

No se han establecido plenamente la seguridad y la eficacia de natalizumab en combinación con otros tratamientos inmunosupresores o antineoplásicos. El uso concomitante de natalizumab con estos fármacos puede incrementar

el riesgo de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, y esta contraindicado en ficha técnica (ver apéndice 1: RCP).

Los pacientes con antecedentes de tratamiento con fármacos inmunosupresores, incluidas la ciclofosfamida y la mitoxantrona, pueden experimentar una inmunosupresión prolongada y, por consiguiente, pueden presentar un aumento del riesgo 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 natalizumab (ver sección 5.3 del RCP).

En ensayos clínicos de fase III 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 respecto a placebo. Pueden utilizarse ciclos cortos de corticosteroides en combinación con natalizumab.

**Si se diagnostica una infección oportunista, se interrumpirá permanentemente la administración de natalizumab.**

## 5. DIAGNÓSTICO DE LA LMP

Incluye diagnóstico diferencial entre LMP y EM recidivante.

### 5.1. Principios generales

Se tendrán en cuenta los aspectos siguientes cuando se comience el tratamiento clínico con natalizumab en los pacientes con EM.

- Todos los pacientes tratados con natalizumab deben acudir con regularidad a consultas clínicas de seguimiento para poder detectar a tiempo cualquier cambio del estado neurológico.
- Se recomienda efectuar una RM craneal antes del tratamiento, normalmente en los 3 meses anteriores al comienzo de natalizumab; ello puede ayudar a diferenciar la LMP de la EM en los pacientes que presenten síntomas o signos neurológicos nuevos una vez iniciado el tratamiento.
- En todos los casos en los que esté indicado ampliar la investigación de los cambios del estado neurológico, se suspenderá natalizumab y no se reanudará hasta haber descartado con seguridad cualquier enfermedad distinta de la EM. No es previsible que la suspensión temporal del tratamiento con natalizumab durante unos días o semanas afecte a su eficacia basándose en la farmacodinamia del medicamento.
- La decisión de suspender natalizumab en cualquier fase podrá basarse en la presentación clínica inicial, la evolución de los síntomas o signos o en la respuesta al tratamiento con corticosteroides.
- La interrupción permanente de natalizumab es una intervención fundamental si se confirma una LMP.
- La administración de natalizumab solo deberá reanudarse cuando se descarte el diagnóstico de LMP y si se considera apropiado para el tratamiento actual de la EM.

### 5.2. Diferenciación clínica entre LMP y EM recidivante

Las pautas y el algoritmo siguientes (Figura 1) describen una estrategia recomendada para la evaluación clínica de los pacientes con EM tratados con natalizumab que presentan síntomas neurológicos nuevos o un empeoramiento de los existentes.

Los síntomas neurológicos nuevos o recidivantes deberían inducir una evaluación cuidadosa para identificar la enfermedad subyacente, es decir, EM o LMP.

En la Tabla 1 se destacan las características clínicas que ayudan a diferenciar la EM de la LMP. Hay que tener en cuenta que la tabla no es

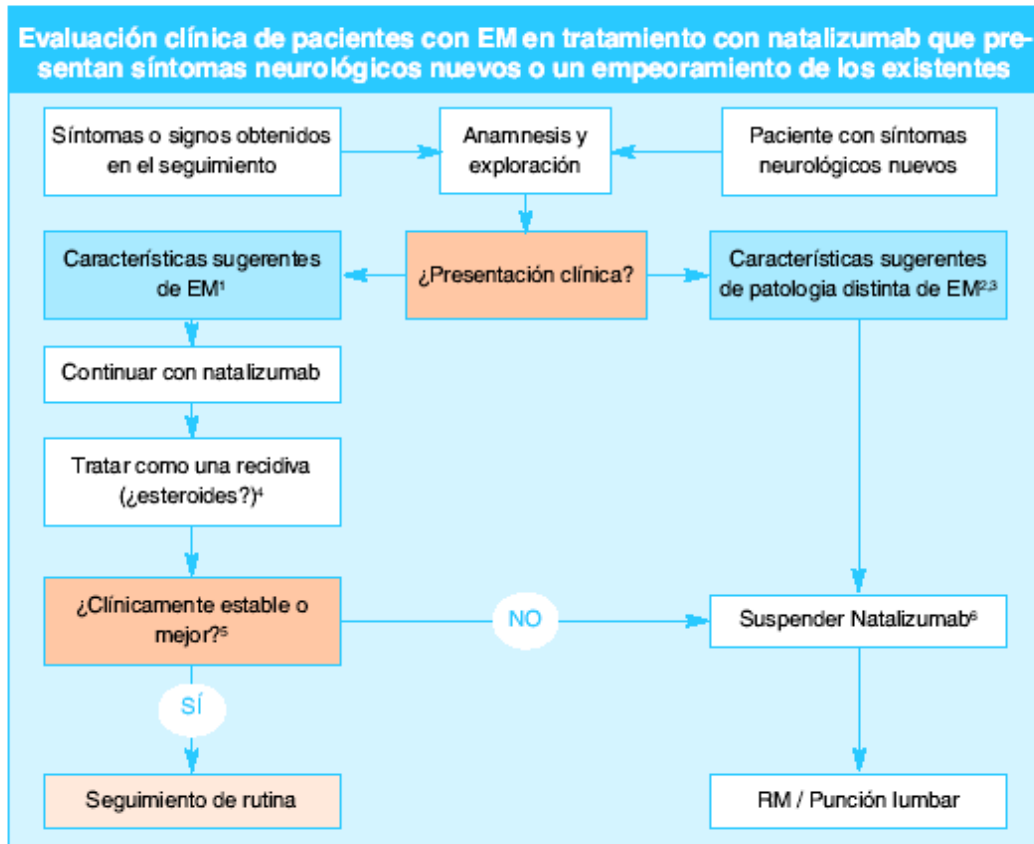
exhaustiva y que los síntomas de ambas enfermedades se superponen en gran medida. Los médicos responsables han de tener en cuenta que el cuadro clínico de LMP o de otras infecciones oportunistas puede ser difícil de distinguir de la EM, sobre todo al principio. Es importante anotar la historia y el patrón de los síntomas y signos previos y actuales, ya que facilitarán el tratamiento de los pacientes que reciben natalizumab.

**Tabla 1.** Características clínicas de la EM y la LMP

	<b>Características indicativas de:</b>	
	<b>EM<sup>1</sup></b>	<b>LMP<sup>2</sup></b>
<b>Aparición</b>	<b>Aguda</b>	<b>Subaguda</b>
<b>Evolución</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En horas o días</li> <li>• Normalmente se estabiliza</li> <li>• Se resuelve espontáneamente, incluso sin tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En semanas</li> <li>• Progresiva</li> </ul>
<b>Presentación clínica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diplopía</li> <li>• Parestesia</li> <li>• Paraparesia</li> <li>• Neuritis óptica</li> <li>• Mielopatía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas y signos corticales</li> <li>• Alteraciones conductuales y neuropsicológicas</li> <li>• Defectos visuales retroquiasmáticos</li> <li>• Hemiparesia</li> <li>• Síntomas y signos cerebelosos p. ej., anomalías de la marcha, descoordinación de las extremidades</li> </ul>

Si la presentación clínica indica LMP, se llevarán a cabo lo antes posibles nuevas pruebas que incluyan RM (Figura 2) y/o punción lumbar para análisis del líquido Cefalorraquídeo (LCR) (Figura 3). El diagnóstico definitivo de LMP debería establecerse basándose en la presentación clínica y los resultados de la RM, así como la identificación del virus JC en el sistema nervioso central (SNC).

Figura 1. Evaluación clínica



1 Ver Tabla 1

2 Ver Tabla 1

3 El médico debe considerar otra patología distinta de la EM, además de la LMP, especialmente, infecciones oportunistas.

4 Las recidivas deben tratarse según la práctica clínica habitual. Se valorará un único ciclo de esteroides breve cuando la LMP sea improbable por motivos clínicos. La falta de respuesta a los esteroides exigirá una investigación más detallada.

5 Se compararán los datos clínicos con los que se registraron en el momento del inicio clínico del episodio\*

6 Si se sospecha una patología distinta de EM en la presentación clínica o durante el seguimiento, se pospondrán **TODAS las perfusiones** posteriores hasta haber descartado definitivamente una LMP u otra infección oportunista



### 5.3. Diferenciación por RM entre LMP y EM recidivante

Se propone un protocolo estándar de RM para el seguimiento de los pacientes tratados con natalizumab con el fin de obtener las mejores imágenes posibles que faciliten la toma de decisiones clínicas (Radue y cols. 2005). Se deben seleccionar los parámetros de RM para cada aparato para conseguir una representación satisfactoria de la anatomía del SNC y visualizar las lesiones de EM.

El uso uniforme del protocolo estándar de RM ayudará a identificar las alteraciones prematuras en la RM, especialmente cuando la presentación clínica aumente el grado de sospecha de LMP.

Indicaciones propuestas para una RM cerebral:

- a) Se recomienda tener una RM reciente (normalmente unos 3 meses) antes de comenzar el tratamiento con natalizumab. Puede ser útil para diferenciar la LMP de los signos relacionados con EM en pacientes que presenten síntomas o signos neurológicos nuevos o empeoramiento de los existentes durante el tratamiento.
- b) Empeoramiento clínico inesperado / curso clínico sospechoso (Figura 1).

El protocolo de RM para la esclerosis múltiple puede durar más de 30 minutos, por lo que se recomienda adoptar una postura cómoda. Es vital recolocar todas las imágenes de seguimiento según las mismas referencias anatómicas para que la comparación sea adecuada. Se conservará una copia de cada evaluación (en un archivo electrónico) para su valoración posterior si está clínicamente indicado.

Protocolo estándar de RM craneal para todas las imágenes:

- Fuerza de campo  $\geq 1,0$  T Espesor del corte  $\leq 5$  mm sin separación.
- Cobertura de todo el cerebro.
- Orientación de la imagen con la línea sub-callosa (localizador de tres planos).



Corte sagital



Corte sagital ampliado

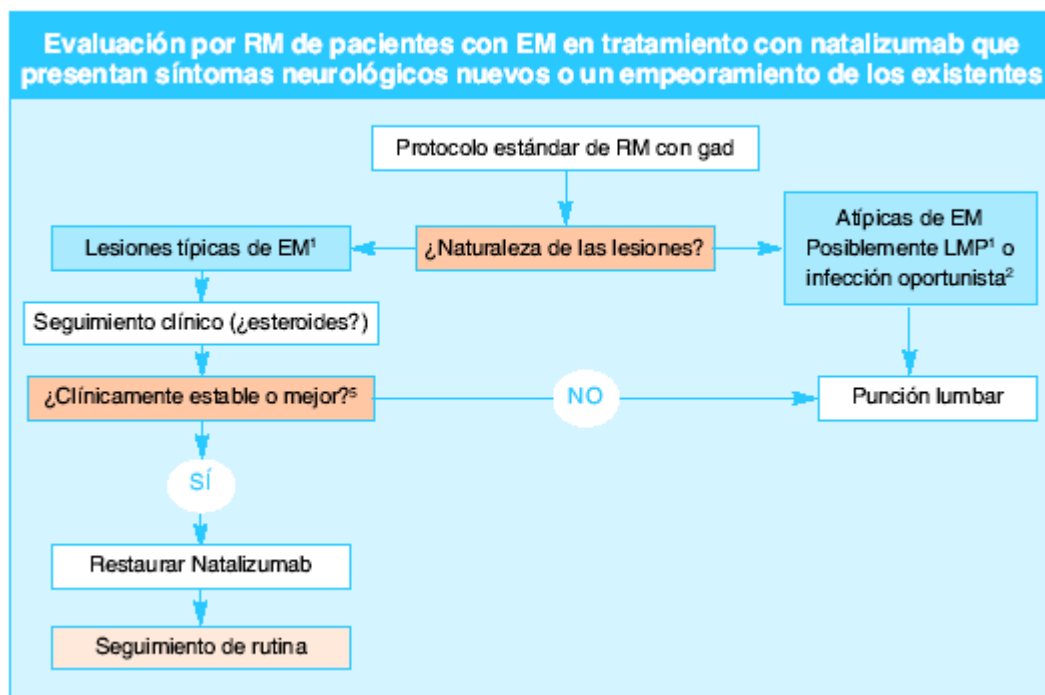
### Secuencias necesarias

- FLAIR sagital
- TSE PD/T2 axial
- FLAIR axial
- SE T1 axial antes del contraste
- SE T1 axial después del contraste
  - Inyección de 0,1 mmol/kg de Gd durante 30 segundos
  - Retraso > 5 min tras la inyección del contraste

### Recomendaciones para las secuencias de RM en la EM:

- T2: TR 2800.3800 ms  
Corto: TE 14.45 ms, largo: TE 80.120 ms
- T1: TR 500.650 ms  
TE 10.20 ms
- FLAIR: TR 7000.9000 ms  
TE 100.160 ms, TI 2.500 ms

### 5.3.1. Figura 2. Evaluación por RM



(Si se sospecha LMP debido a la presentación clínica y no se dispone de fácil acceso a la RM, no deben retrasarse las pruebas de laboratorio para descartar la LMP, p. ej., punción lumbar).

- <sup>1</sup> Ver Tabla 2. La comparación con una imagen basal puede ayudar a interpretar el aspecto de la RM.
- <sup>2</sup> El médico debe considerar otras patologías distintas de EM, además de la LMP, especialmente, infecciones oportunistas.
- <sup>3</sup> Las recaídas deben tratarse según la práctica clínica habitual. Se valorará un único ciclo de esteroides breve cuando la LMP sea improbable por motivos clínicos. La falta de respuesta a los esteroides exigirá una investigación más detallada.
- <sup>4</sup> Se compararán los datos clínicos con los que se registraron en el momento del inicio clínico del episodio.
- <sup>5</sup> Solo se considerará la reanudación de natalizumab cuando se hayan descartado definitivamente la LMP y otras infecciones oportunistas basándose en los resultados clínicos o en investigaciones adicionales.

**Tabla 2. Características de la RM**

<b>Características</b>	<b>Esclerosis múltiple</b>	<b>Leucoencefalopatía multifocal progresiva</b>
Localización de las nuevas lesiones	Focales en su mayoría; pueden afectar a todo el encéfalo y la médula espinal, en la sustancia blanca y posiblemente en la gris	Lesiones difusas, sobre todo subcorticales y rara vez periventriculares, localizadas casi exclusivamente en la sustancia blanca, aunque se ha visto extensión ocasional a la sustancia gris; afectación frecuente de la fosa posterior (cerebelo)
Bordes	Bordes definidos; casi totalmente redondeadas o en forma de dedo (especialmente las lesiones periventriculares), confluencia con otras lesiones; a veces se afectan las fibras en U	Bordes mal definidos; infiltrativas; forma irregular; limitadas a la sustancia blanca sin afectar a la gris; empujan la corteza cerebral; destrucción de fibras en U
Modo de extensión	Inicialmente focal, las lesiones crecen en días o semanas y después disminuyen en meses	Lesiones difusas y asimétricas que se extienden de forma homogénea; no hay confluencia con otras lesiones; limitadas a la sustancia blanca sin afectar a la corteza; progresión continua
Efecto masa	Las lesiones agudas muestran cierto efecto masa	No hay efecto masa, ni siquiera en las lesiones grandes (pero la lesión linda ligeramente con la corteza cerebral)
Secuencia en T2	Lesiones agudas: centro hiperintenso, anillo isointenso, ligera hiperintensidad fuera de la estructura anular. Lesiones subagudas y crónicas: hiperintensas, sin estructura anular	Hiperintensidad difusa, intensidad ligeramente elevada en las zonas recién afectadas en comparación con las antiguas, intensidad de la señal de las lesiones algo irregular
Secuencia en T1	Lesiones agudas: densamente hipointensas (lesiones grandes) o isointensas (lesiones pequeñas); intensidad de señal creciente con el tiempo en el 80 %; intensidad de señal decreciente (pérdida axonal) en el 20 % aprox.	Ligeramente hipointensas al principio; la intensidad de la señal disminuye con el tiempo y a lo largo de la zona afectada; sin reversión de la intensidad de señal
Secuencia FLAIR	Hiperintensas, bien delineadas	Hiperintensidad más obvia, extensión real de la alteración visible con mayor claridad que en las imágenes en T2
Contraste	lesiones agudas: realce homogéneo denso, bordes definidos	Normalmente no hay realce, ni siquiera en las lesiones grandes; en pacientes con el VIH, es posible cierto realce periférico, sobre todo durante el tratamiento
Atrofia	Posible atrofia focal, debida a degeneración focal de la sustancia blanca; no hay progresión	No hay atrofia focal

#### 5.4. Diferenciación en el laboratorio entre LMP y EM recidivante

Este algoritmo recomienda cómo integrar los análisis de laboratorio con las evaluaciones clínicas y de RM en los pacientes tratados con natalizumab (Fig. 2).

La detección de ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo de un paciente asintomático confirma el diagnóstico de LMP. Dependiendo de la presentación clínica y de la disponibilidad de recursos de RM, el análisis del LCR puede realizarse de forma temprana. Si no se detecta ADN del VJC en el LCR y las sospechas clínicas de LMP siguen siendo elevadas, deberá repetirse la punción lumbar.

##### **Punción lumbar (PL):**

Seguir la técnica estándar local de PL. Obtener la cantidad de líquido necesaria para un análisis rutinario de LCR (p. ej., glucosa, proteínas y recuento celular). Enviar la muestra al laboratorio local para analizarla según los procedimientos locales. Deberían obtenerse otros 5 ml para análisis por PCR del virus JC a fin de garantizar que se dispone como mínimo de 2 ml para el análisis.

##### **Procedimiento sugerido para la preparación del LCR para análisis por PCR:**

- Con la ayuda de una pipeta desechable, verter al menos 0,5 ml de LCR para el análisis por PCR del VJC en 4 crioviales (p. ej., envases plásticos Nunc con tapón de rosca).
- Anotar en cada vial la identificación del sujeto, el tipo de muestra (es decir, LCR) y la fecha de obtención.
- Las muestras de LCR que se envíen para análisis de ADN deberán tener la menor cantidad posible de sangre y se obtendrán preferentemente del último tubo extraído. El primer tubo obtenido no deberá usarse para el análisis de ADN, salvo que sea la única muestra disponible. Si la muestra está contaminada con sangre (punción traumática), indíquelo al laboratorio de análisis en el vial y en el impreso adjunto.
- Congelar a -70 °C (o -20 °C si no es posible a -70 °C).
- Enviar al laboratorio (pendiente de los datos) dos viales congelados y conservar la muestra adicional como reserva.
- Todas las muestras adicionales deben conservarse congeladas en caso de que se precisen nuevas muestras o análisis.

Es importante congelar las muestras lo antes posible después de su extracción.

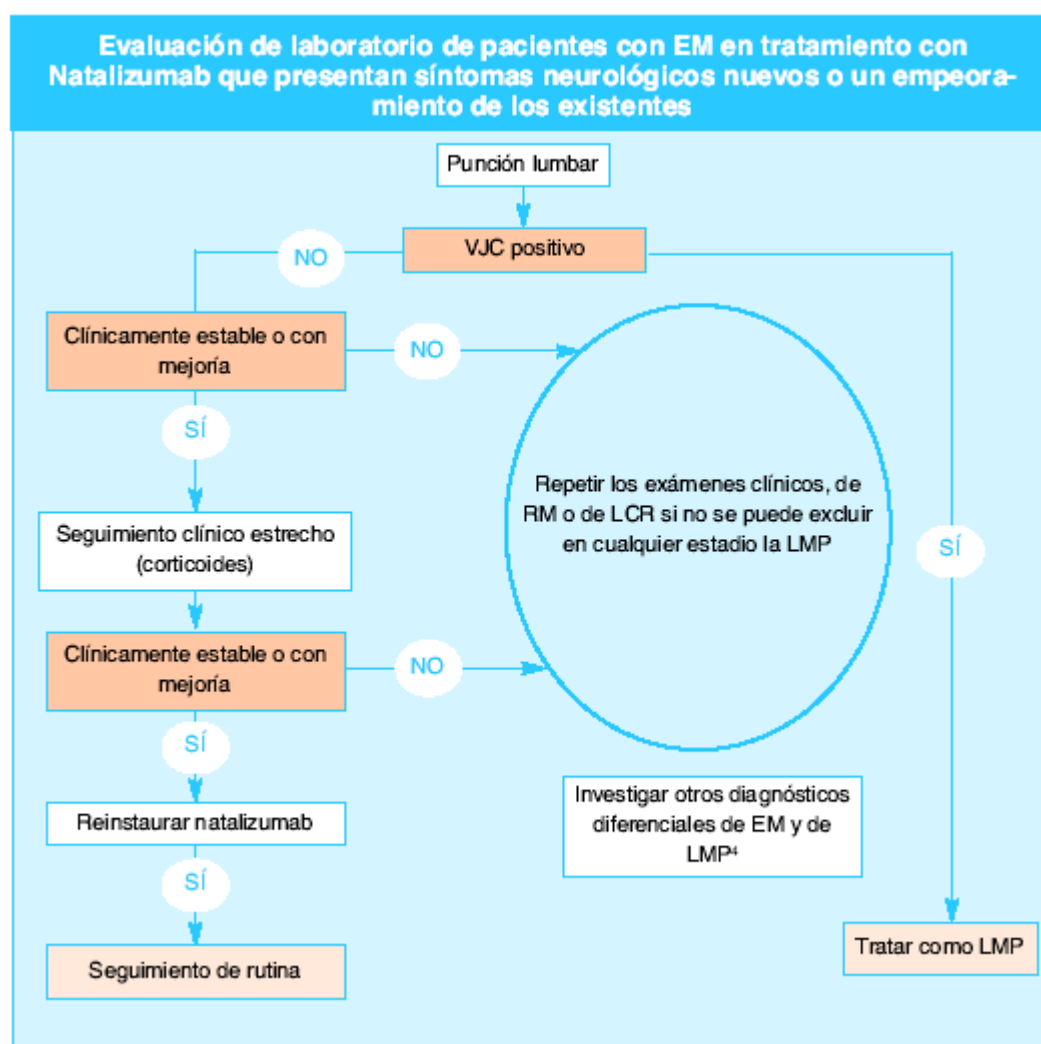
Si no es posible congelarlas de inmediato, se conservarán a 4 °C hasta que puedan congelarse.

### Análisis de LCR para detección de ADN del VJC

Las muestras deberán analizarse basándose en la última versión de la PCR normalizada para que la sensibilidad y especificidad de la detección sean máximas.

Las muestras para análisis deben ser enviadas a un centro para diagnóstico de esta enfermedad. En España, se considera centro de referencia nacional el Centro Nacional de Microbiología y Virología de Majadahonda en Madrid (Instituto de Salud Carlos III. Campus de Majadahonda. Carretera de Majadahonda / Boadilla, Km. 2.200. 28220 - Majadahonda (Madrid)).

**Figura 3. Diferenciación por laboratorio**



## 6. Tratamiento de la LMP

En general, el uso de antivirales, como cidofovir y citarabina, para tratar la LMP ha resultado ser ineficaz para mejorar el resultado de los pacientes con LMP (Hall, 1998; Aksamit, 2001; Marra, 2002; Gasnault, 2001).

La reconstitución inmunitaria (recuperación de la función inmunitaria normal) parece ser el tratamiento más eficaz, según se desprende de las pruebas obtenidas en dos campos de investigación. El primero de ellos es el del VIH, ya que si aparece LMP en un paciente no tratado, la introducción de TARGA (**Terapia Antiretroviral de Gran Actividad**, en inglés HAART) puede revertir la enfermedad y mejorar el resultado. Por otra parte, cuando la LMP afecta a un paciente trasplantado, el resultado puede mejorar si se reduce la inmunosupresión.

Los datos disponibles señalan que la identificación y la intervención al principio de la evolución clínica de la LMP pueden mejorar los resultados (Antinori y cols., 2001; Berenguer y cols., 2003; Clifford y cols., 1999; Crowder y cols., 2005; Geschwind y cols., 2001; Shitrit y cols., 2005). Es posible que la identificación temprana de la LMP y la interrupción de natalizumab permitan la reconstitución inmunitaria, que en un caso contribuyó a la supervivencia del paciente con EM descrito por Langer Gould y cols. (2005).

## **7. Reacciones adversas asociadas a las perfusiones**

### **7.1. 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 natalizumab se observaron reacciones anafilácticas/anafilactoides. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas.

Las reacciones de hipersensibilidad se produjeron generalmente durante la perfusión o durante la hora siguiente.

El riesgo de hipersensibilidad fue mayor con las primeras perfusiones, y en pacientes en los que se ha reinstaurado natalizumab después de un periodo corto de tratamiento inicial (una o dos perfusiones) seguido de un periodo prolongado sin el mismo (tres meses o más). No obstante, debe considerarse el riesgo de reacciones de hipersensibilidad en cada perfusión administrada.

### **7.2. Tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad a la perfusión en la práctica clínica**

Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad.

En caso de hipersensibilidad durante la perfusión (p. ej., urticaria con o sin síntomas sistémicos asociados, anafilaxia), se suspenderá de inmediato la administración del medicamento y se conservará una vía vascular para administrar tratamientos de urgencia y fluidoterapia.

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata se tratarán según su gravedad y el procedimiento normalizado de trabajo del centro.

### **7.3. Otras reacciones adversas asociadas a las perfusiones**

En los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, se definió reacción relacionada con la perfusión como una reacción adversa ocurrida durante la perfusión o en el curso de la hora siguiente. Tales reacciones adversas se observaron en el 23,1 % de los pacientes tratados con natalizumab (placebo: 18,7 %). Las reacciones asociadas a la perfusión también ocurrieron con más frecuencia en pacientes en los que se reinstaura el tratamiento con natalizumab tras un período corto de tratamiento inicial (una o dos perfusiones) seguido de un período prolongado sin el mismo (tres meses o más). Además de las reacciones de hipersensibilidad descritas anteriormente, se han notificado mareos, náuseas y temblores con mayor frecuencia para natalizumab que para placebo. Normalmente fueron de intensidad leve, desaparecieron al final de las perfusiones y no obligaron a interrumpir el tratamiento. Si algún síntoma concreto plantea problemas, el tratamiento sintomático puede ser de utilidad, si bien no hay datos disponibles al respecto.



## **8. Inmunogenicidad de natalizumab en ensayos clínicos**

En el 10 % de los pacientes se detectaron anticuerpos anti-natalizumab al menos una vez en los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años. Aproximadamente en un 6 % de los pacientes se desarrollaron anticuerpos anti-natalizumab 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 el 4 % de los pacientes restantes. 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 adversas relacionadas con las perfusiones, entre ellos, tasas más altas de temblores, náuseas, vómitos y sofocos.

### **8.1. Anticuerpos anti-natalizumab en la práctica clínica**

Después de aproximadamente 6 meses de tratamiento, se debe considerar la existencia de anticuerpos persistentes si existe, bien una eficacia reducida o si continúan las reacciones adversas asociadas a la perfusión (los pacientes que hayan sufrido reacción de hipersensibilidad deben suspender la medicación). En estos casos, se debe evaluar la existencia de anticuerpos, y si el análisis de confirmación continúa siendo positivo tras 6 semanas, el tratamiento debe suspenderse, ya que la existencia de anticuerpos persistentes se asocia a una pérdida de eficacia y a un incremento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad.

Debido a que los pacientes que han tenido una exposición corta al fármaco y posteriormente han suspendido su administración durante un periodo prolongado de tiempo tienen un riesgo mayor de padecer reacciones de hipersensibilidad al reiniciarlo, se debe analizar si existen anticuerpos antes de reinstaurar el tratamiento, y si éstos fueran positivos en un análisis de confirmación después de 6 semanas, el tratamiento no debe reinstaurarse.

## 9. Reacciones adversas hepáticas

En el periodo de post-comercialización, se han notificado casos de daño hepático grave, aumento de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia. Estas reacciones adversas hepáticas pueden ocurrir en cualquier momento tras iniciar el tratamiento, incluso tras la primera dosis. En algunos casos, las reacciones han ocurrido de nuevo al reinstaurar natalizumab. Algunos pacientes con antecedentes médicos de una prueba hepática anormal han experimentado exacerbación de dicha prueba mientras estaban en tratamiento con natalizumab. Los pacientes deben ser monitorizados regularmente según proceda para descartar alteraciones de la función hepática, y deben ser instruidos para contactar a su médico en caso de que presenten signos o síntomas sugerentes de daño hepático, tales como ictericia o vómitos. En caso de daño hepático significativo, natalizumab debe suspenderse.

### 9.1. Natalizumab y reacciones adversas hepáticas: Consideraciones para el manejo de pacientes

#### 9.1.1. Monitorización de las enzimas hepáticas

- La revisión de los datos de los ensayos clínicos (AFFIRM y SENTINEL), en los que se determinó la función hepática basal y se monitorizó posteriormente cada 12 semanas, mostró que las elevaciones de las transaminasas (ALT/AST) de entre 1 y 3 veces los valores límite superior de la normalidad (UNL) y >3x ULN, eran comparables entre los grupos de tratamiento con natalizumab y los de placebo. Todas las elevaciones con natalizumab fueron transitorias, sin ningún patrón específico en términos de duración o tiempo en tratamiento. Una revisión del 2006 de Tremlett et al. mostró que se habían observado elevaciones transitorias de las transaminasas en una proporción muy significativa de los pacientes con esclerosis múltiple en el brazo placebo de los ensayos clínicos (ALT, 25%, AST, 14%); estas incidencias son similares a las observadas en los pacientes de grupos placebos de los ensayos clínicos de natalizumab. Hasta la fecha no se ha incorporado en la ficha técnica de Tysabri® ninguna recomendación sobre las determinaciones analíticas obligatorias a llevar a cabo, siendo los médicos los que según criterio clínico determinen cuándo, con qué frecuencia y en quién deben realizarse las pruebas de función hepática. Los siguientes puntos deben tenerse en cuenta:
- Si existen factores de riesgo que puedan causar disfunción hepática previa al comienzo del tratamiento con natalizumab (alteraciones previas de la función hepática debido a fármacos o a infecciones virales, uso concomitante de fármacos potencialmente hepatotóxicos, abuso de alcohol, etc.)
- Si existen factores de riesgo, un análisis basal (o el conocer una analítica reciente) puede ayudar a identificar a los pacientes con disfunción hepática activa.

- Las pruebas de función hepática pueden requerir ser monitorizadas más frecuentemente durante los primeros 6 meses de tratamiento en pacientes con factores de riesgo o evidencia de alteración hepática.

#### 9.1.2. Elevación de las enzimas de función hepática, en pacientes en tratamiento con natalizumab

En los pacientes en tratamiento con natalizumab en los que se produzcan signos o síntomas de disfunción hepática o en aquellos en los que se produzcan elevaciones asintomáticas de las transaminasas mayores de 5 veces el límite máximo normal, la medicación no debe administrarse en la siguiente perfusión y se debe investigar la causa de dichas las alteraciones. Si en ausencia de sintomatología clínica, las cifras de las analíticas no son superiores a 5 veces el límite máximo normal, debe primar el juicio clínico sobre la continuación o no del tratamiento con natalizumab.

Se recomienda utilizar el juicio clínico basándose en la historia del paciente, el uso de fármacos concomitantes, la presentación y los síntomas clínicos. Dado que natalizumab, se perfunde mensualmente, puede ser prudente el repetir las pruebas de función hepática tras 1 o 2 semanas, para verificar la veracidad de la primera analítica anómala, y para determinar si dicha anomalía está mejorando, permanece estable o empeora.

## 10. Pautas educativas

Los médicos deben informar a los pacientes acerca de los beneficios y los riesgos de natalizumab y entregarles una tarjeta de alerta al paciente (ver apéndice 3)

### 10.1. Cómo informar a los pacientes de los beneficios y los riesgos

En el prospecto para el paciente incluido en cada envase de natalizumab se explican tanto los beneficios como los riesgos en un lenguaje dirigido específicamente a los pacientes de forma que puedan entenderlo (esto se ha confirmado en pruebas de facilidad de lectura realizadas en pacientes con EM). En esta documentación se incluye un ejemplo (apéndice 2) para que el médico pueda familiarizarse con el prospecto antes de aconsejar a sus pacientes acerca del tratamiento con natalizumab.

El médico debe aconsejar a los pacientes sobre la importancia de administrarse el medicamento sin interrupciones, en particular, en los primeros meses de tratamiento (ver sección 7.1, Hipersensibilidad).

Los médicos también deben aconsejar a los pacientes sobre los riesgos hepáticos e instruirles para que contacten con su médico si tienen signos como coloración amarillenta de la piel, oscurecimiento de la orina o vómitos.

## 10.2. Tarjeta de Alerta

Debe entregarse una tarjeta de alerta a todos los pacientes que inicien el tratamiento.

La tarjeta recuerda a los pacientes que, debido a los riesgos de la LMP y las infecciones oportunistas que se asocian a natalizumab, deben ponerse en contacto con su médico si creen que su EM está empeorando o si sufren una infección.

La tarjeta contiene un espacio en blanco para anotar la información de contacto para que puedan comunicar estos problemas. El médico deberá rellenar esta sección antes de entregar la tarjeta al paciente.

Las tarjetas de alerta son una parte de la documentación para el médico. Pueden solicitarse más tarjetas a la oficina local de Biogen Idec:

Biogen Idec Iberia S.L.

Paseo de la Castellana, 41

28046 Madrid

Call center: 900 24 30 24

## 11. Bibliografía

Aksamit AJ. Treatment of non AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. *J Neurovirol* 2001; 7:386.390.

Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, et al. Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV associated PML. *AIDS* 1998; 12:1149.1154.

Antinori A, Cingolani A, Alba L, et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001; 15:1483.1491.

Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy, a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958; 81:93.111.

Berenguer J et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases* 36 (electronic edition), 2003.

Berger JR, Pall L, Lanska D et al. PML in patients with HIV infection. *J Neurovirol* 1998; 4:59.68.

Cinque P, Scarpellini P, et al Diagnosis of central nervous system complications in HIV infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS*. 1997; 11:1.17.

Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M, et al. HAART improves prognosis in HIV associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999; 52:623.5.

Crowder CD, Gyure KA, Drachenberg CB, et al. Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in a renal transplant patient. *Am J Transplant* 2005; 5:1151.1158.

Gasnault J, Kousignian P, Kahraman M, et al. Cidofovir in AIDS associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a monocenter observational study with clinical and JC virus load monitoring. *J Neurovirol* 2001; 7:375.381.

Geschwind MD et al. The relative contributions of HAART and alpha interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *Journal of Neurovirology* 2001; 7(4):353.357.

Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection.

AIDS Clinical Trial Groups 243 Team. N Engl J Med 1998; 338:1345.1351.

KleinschmidtDeMasters BK, Tyler KL. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Complicating Treatment with Natalizumab and Interferon Beta 1a for Multiple Sclerosis  
N. Engl J Med 2005; 353:369.74.

Koralnik IJ. New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy. Curr Opin Neurol 2004; 17:365.370.

Langer Gould A, Atlas S. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab. N Engl J Med 2005; 353:375.81.

Marra CM, Rajcic N, Barker DE, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. AIDS 2002; 16:1791.1797. Erratum in AIDS 2002; 17:281.

Portegies P, Solodk L. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. Eur J Neurol 2004; 11:297.304.

Radue EW, Mueller Lenke N, van Buchem N, Jaeger R, Miller D, Yousry T. Personal communication of a Consensus meeting by expert MRI panel 2005.

Rudick RA, Sandrock A. Natalizumab:  $\alpha$ 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS Expert. Rev Neurother 2004; 4:571.580.

Safak M, Khalili K. An overview: Human polyomavirus JC virus and its associated disorders. J Neurovirol 2003; 9(Suppl 1):3.9.

Shitrit D, Lev N, Bar Gil Shitrit A, Kramer MR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. Transpl Int 2005; 17:658.65.

Van Assche G, van Ranst M, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med 2005; 353:362.8.

Von Andrian UH, Englehardt B.  $\alpha$ 4 Integrins as Therapeutic Targets in Autoimmune Disease. N Engl J Med 2003; 348:68.72 NB.

Whiteman ML, Post MJ, Berger JR, Tate LG, Bell MD, Limonte LP. Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. Radiology 1993; 187:233.40. 14.

Yousry TA, Major EO, et al. Evaluation for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. N Engl J Med 2006; 355:924.33.

## 12. APÉNDICES

### Apéndice 1.

Resumen de las características del producto (RCP)

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

TYSABRI 300 mg concentrado para solución para perfusión.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Concentrado: cada mililitro de concentrado contiene 20 mg de TYSABRI.

El TYSABRI es un anticuerpo humanizado recombinante anti- $\alpha$ 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 TYSABRI.

Para consultar la lista completa, 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 con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta (ver sección 5.1);

o bien

- Pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante grave de evolución rápida (ver sección 5.1).

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con TYSABRI será iniciado y supervisado 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.

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

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.



Los pacientes pueden cambiar directamente de interferón beta o de acetato de glatirámero a TYSABRI, 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 TYSABRI.

Es posible que algunos pacientes hayan estado expuestos a fármacos inmunodepresores (p. ej., mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina). Estos fármacos 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.

Debe reconsiderarse detenidamente la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren signos de beneficio terapéutico después de 6 meses.

No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia del TYSABRI después de 2 años. La continuación del tratamiento después de dicho periodo de tiempo debe considerarse sólo después de volver a evaluar los posibles efectos beneficiosos y riesgos.

#### Adultos

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

#### Ancianos

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

#### Niños y adolescentes

TYSABRI está contraindicado en niños y adolescentes (ver sección 4.3).

#### 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.

#### Readministración

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

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al TYSABRI o a alguno de los excipientes.

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 glatirámero.

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

Niños y adolescentes.

#### **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.

Antes de iniciar el tratamiento con TYSABRI se debe disponer de una imagen reciente (normalmente de menos de 3 meses) de resonancia magnética. Debe vigilarse a los pacientes a intervalos regulares para detectar cualquier aparición o empeoramiento de signos o síntomas neurológicos que pudieran ser indicativos de LMP. Si aparecen síntomas neurológicos, 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 indican LMP, o si existen dudas, deberá considerarse la posibilidad de realizar nuevas pruebas, tales como un estudio de resonancia magnética (en comparación con el estudio realizado antes del tratamiento), un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y nuevas evaluaciones neurológicas. Una vez que el médico haya descartado una LMP, podrá reanudarse la administración de TYSABRI.

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.

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 estabilización o una mejoría. Todavía no se sabe si la detección precoz de la LMP y la interrupción del tratamiento con TYSABRI pueden dar lugar a una estabilización o una mejoría similares.

##### 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

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 han 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, incluidas la ciclofosfamida y la mitoxantrona, pueden experimentar una inmunodepresión prolongada y, por consiguiente, pueden presentar un aumento del riesgo 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 recidivas con corticoides durante ciclos cortos no se asoció a un incremento de la frecuencia de infecciones. Pueden utilizarse ciclos cortos de corticosteroides en combinación con TYSABRI.

### Inmunogenicidad

Los agravamientos de la enfermedad o los acontecimientos relacionados con la infusión pueden indicar la formación de anticuerpos contra el TYSABRI. 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 TYSABRI, el médico deberá tener en cuenta que el TYSABRI 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 TYSABRI. En el caso de fármacos como el interferón y el acetato de glatirámico, la exposición concomitante de esta duración 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 fármacos poco después de la retirada del TYSABRI 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 TYSABRI. Los ciclos cortos de esteroides utilizados para tratar las recaídas no se asociaron a un aumento de la incidencia de infecciones en ensayos clínicos.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Ver sección 4.3.

### **4.6 Embarazo y lactancia**

No existen datos suficientes sobre la utilización de TYSABRI en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. El TYSABRI no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Si una mujer se queda embarazada mientras está tomando TYSABRI, debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con TYSABRI.

No se sabe si TYSABRI se excreta en la leche humana, pero se ha observado excreción en la leche en estudios con animales (ver sección 5.3). Las pacientes que reciben TYSABRI no deben dar el pecho a sus hijos.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Basándose en el mecanismo de acción farmacológico del TYSABRI, no es de esperar que el uso de TYSABRI influya sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

En ensayos controlados con placebo en 1.617 pacientes con EM tratados con TYSABRI 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 TYSABRI (placebo: 4,8%). Durante el periodo de 2 años que duraron los ensayos, el 43,5% de los pacientes tratados con TYSABRI comunicó reacciones farmacológicas adversas (placebo: 39,6%)<sup>1</sup>. A continuación se muestran las reacciones farmacológicas adversas comunicadas con TYSABRI con una incidencia un 0,5% superior a la comunicada con placebo. Las reacciones se comunican usando los términos recomendados en la clasificación primaria de órganos y sistemas MedDRA. Las frecuencias se definen como sigue:

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

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

##### Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes                      Cefaleas  
   Mareos

##### Trastornos gastrointestinales

Frecuentes                      Vómitos  
   Náuseas

##### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes                      Artralgia

##### Infecciones e infestaciones

Frecuentes                      Infección del tracto urinario  
   Nasofaringitis

##### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes                      Temblores  
   Fiebre  
   Fatiga

##### Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes                      Urticaria  
Poco frecuentes                Hipersensibilidad

##### 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 TYSABRI (placebo: 18,7%). Los acontecimientos comunicados con más frecuencia con el TYSABRI que con el placebo fueron mareos, náuseas, urticaria y temblores. Ver sección 4.4.

##### 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.

---

<sup>1</sup> Acontecimiento adverso considerado relacionado con el tratamiento por el médico investigador.

### Inmunogenicidad

En el 10% de los pacientes se detectaron anticuerpos antiTYSABRI en los ensayos clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años. Aproximadamente en un 6% de los pacientes se 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 TYSABRI como en el de los que recibieron placebo. La naturaleza de las infecciones fue generalmente similar en los pacientes tratados con TYSABRI 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 TYSABRI 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 TYSABRI durante las infecciones y se recuperaron con un tratamiento adecuado.

En los ensayos clínicos se comunicaron casos de LMP. La LMP suele provocar una discapacidad grave o la muerte (ver sección 4.4). En los ensayos clínicos fundamentales se produjeron dos casos, incluida una muerte, en pacientes con EM que llevaban recibiendo tratamiento concomitante con interferón beta-1a durante más de 2 años. En otro ensayo, un paciente con enfermedad de Crohn, con antecedentes de tratamientos inmunodepresores prolongados y linfopenia asociada, también presentó LMP y falleció.

Aunque todos los casos de LMP se produjeron en pacientes que utilizaban al mismo tiempo fármacos inmunomoduladores o que presentaban signos de inmunodepresión, sigue siendo posible que el riesgo de LMP se asociara sólo al TYSABRI.

### 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 TYSABRI 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 TYSABRI sobre la incidencia de enfermedades malignas. Ver sección 4.3.

#### Efectos en las pruebas de laboratorio

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

#### **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.

#### Propiedades farmacodinámicas

El TYSABRI 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 TYSABRI 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 TYSABRI bloquea la interacción de la integrina alfa-4-beta-7 con la molécula de adhesión celular de adhesina mucosal 1 (MadCAM-1). La alteración de estas interacciones moleculares evita la migración de los leucocitos mononucleares a través del endotelio hacia el tejido parenquimatoso inflamado. Un mecanismo de acción complementario del TYSABRI 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 TYSABRI puede actuar para suprimir la actividad inflamatoria presente en el área enferma e inhibir aún más el reclutamiento y la migración de células inmunes hacia los tejidos inflamados.

En la EM, se cree que las lesiones ocurren cuando linfocitos T activados atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE). La migración de leucocitos a través de la BHE supone una interacción entre moléculas de adhesión de las células inflamatorias y de las células endoteliales de la pared vascular. La interacción entre alfa-4-beta-1 y sus dianas representa un componente importante de la inflamación patológica del encéfalo y la alteración de dicha interacción conduce a una disminución de la inflamación. En condiciones normales, la VCAM-1 no se expresa en el parénquima del encéfalo. Sin embargo, en presencia de citoquinas proinflamatorias, se sobreactiva la VCAM-1 de las células endoteliales, y posiblemente de las células gliales, cerca de los focos de inflamación. En la aparición de la inflamación del sistema nervioso central (SNC) en la EM, la interacción de alfa-4-beta-1 con la VCAM-1, el CS-1 y la osteopontina constituye el mecanismo de mediación de la migración y la firme adhesión de los leucocitos al parénquima encefálico y puede perpetuar la cascada inflamatoria en el tejido del SNC. El bloqueo de las interacciones moleculares de alfa-4-beta-1 con sus dianas reduce la actividad inflamatoria presente en el encéfalo en la

EM e inhibe el reclutamiento de nuevas células inmunes y su migración al tejido inflamado, reduciendo así la formación o la extensión de lesiones de EM.

#### Eficacia clínica

TYSABRI está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en la esclerosis múltiple remitente recidivante para evitar recidivas y retrasar la evolución de la discapacidad. Por consideraciones de seguridad (ver secciones 4.4 y 4.8) el tratamiento está limitado a los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes que no han respondido a un curso completo y adecuado 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 RM craneal o al menos 1 lesión realizada con gadolinio.

o bien

- Pacientes 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 cerebral o un incremento significativo de la carga de lesión en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

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

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



Ensayo AFFIRM: principales características y resultados		
Diseño	Monoterapia; ensayo aleatorizado a doble ciego controlado con placebo de grupos paralelos durante 120 semanas	
Sujetos	EMRR (criterios de McDonald)	
Tratamiento	Placebo / TYSABRI 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	TYSABRI
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)
<b>RESULTADOS</b>		
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 <sub>95%</sub> 0,26 ; 0,41	
Dos años	Cociente de tasas 0,32 IC <sub>95%</sub> 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 <sup>1</sup> (confirmación de 12 semanas; resultado principal)	29%	17%
	Cociente de riesgo 0,58, IC <sub>95%</sub> 0,43; 0,73, p< 0,001	
Proporción que progresaron <sup>1</sup> (confirmación de 24 semanas)	23%	11%
	Cociente de riesgo 0,46, IC <sub>95%</sub> 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)

<sup>1</sup> 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.

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 TYSABRI a pacientes con EM, la concentración sérica máxima media observada fue  $110 \pm 52$   $\mu\text{g/ml}$ . La media de las concentraciones promedio de TYSABRI 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 TYSABRI. 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  $16 \pm 4$  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 TYSABRI. 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 TYSABRI 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 TYSABRI en pacientes pediátricos con EM ni en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

## 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 de dosis repetidas y genotoxicidad.

De modo coherente con la actividad farmacológica del TYSABRI, 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 TYSABRI.

No se observaron efectos clastogénicos ni mutagénicos del TYSABRI en la prueba de Ames ni en la de aberraciones cromosómicas humanas. El TYSABRI 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 TYSABRI no afectó a la fertilidad de los machos.

El efecto del TYSABRI 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 TYSABRI 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 TYSABRI 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 TYSABRI 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 TYSABRI.

En monas *Cynomolgus* tratadas con TYSABRI hasta el parto, se detectaron concentraciones bajas de TYSABRI en la leche materna de algunos animales, lo que indica la posibilidad de transferencia del TYSABRI a la leche materna en el ser humano (ver sección 4.6).

## **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**

#### Concentrado

2 años.

#### Solución diluida

Se recomienda utilizar el producto inmediatamente después de la dilución. De no ser así, la solución diluida debe conservarse a 2 °C – 8 °C y ser perfundida en un plazo máximo de 8 horas tras la dilución. 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 del medicamento diluido, ver sección 6.3.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

TYSABRI, 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 de sodio 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 diluentes.
5. Inspeccione visualmente el producto 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 producto 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 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 de sodio 9 mg/ml (0,9%).
9. Los viales son para un solo uso.
10. La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Elan Pharma International Ltd., Monksland, Athlone, County Westmeath, Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/06/346/001

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

27 de junio de 2006

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

06/2008

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

**PRECIOS AUTORIZADOS:** TYSABRI 300 mg concentrado para solución para perfusión

P.V.L.: 1.650 €, P.V.P.: 1.694,90 €, P.V.P (IVA): 1.762,70 €

**CON RECETA MÉDICA. USO HOSPITALARIO**

## **Apéndice 2.**

Prospecto: información para el usuario

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### TYSABRI 300 mg concentrado para solución para perfusión

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

Además de este prospecto, se le entregará una tarjeta de alerta al paciente que contiene información importante sobre seguridad que debe conocer antes de recibir TYSABRI (pronunciado Ti-sa-bri) y durante el tratamiento con TYSABRI.

- Conserve este prospecto y la tarjeta de alerta al paciente, ya que puede tener que volver a leerlos.
- Es importante que conserve la tarjeta de alerta con usted durante el tratamiento y durante seis meses después de la última dosis de TYSABRI, ya que se pueden producir efectos secundarios incluso después de haber interrumpido el tratamiento.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- En este prospecto se describirán los efectos adversos que algunos pacientes experimentan con TYSABRI. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico, enfermera o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es TYSABRI y para qué se utiliza
2. Antes de usar TYSABRI
3. Cómo usar TYSABRI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TYSABRI
6. Información adicional

#### **1. QUÉ ES TYSABRI Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

TYSABRI se usa para tratar la esclerosis múltiple (EM).

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

La EM causa una inflamación en el cerebro que daña las células nerviosas. El principio activo de TYSABRI es el TYSABRI, una proteína similar a sus propios anticuerpos. Impide que las células que causan inflamación se desplacen al cerebro. Esto reduce la lesión nerviosa causada por la EM.

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

Es importante que continúe el tratamiento mientras usted y su médico decidan que le está ayudando.

## **2. ANTES DE USAR TYSABRI**

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

### **No use TYSABRI**

- Si es alérgico (hipersensible) al TYSABRI o a cualquiera de los demás componentes de TYSABRI (ver los componentes en la sección 6).
- Si su médico le ha dicho que padece leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). La LMP es una enfermedad rara del cerebro.
- Si su médico le ha dicho que tiene un problema grave del sistema inmunitario (por ejemplo, debido a una enfermedad como leucemia o infección por el VIH, o por medicamentos que esté usando o que haya usado).
- Si está tomando medicamentos que no pueden usarse con TYSABRI (ver Uso de otros medicamentos, más adelante).
- Si padece cáncer (a menos que se trate de un tipo de cáncer de piel llamado carcinoma basocelular).
- Si tiene menos de 18 años.

### **Tenga especial cuidado con TYSABRI**

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

Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de una recidiva de la EM. Por consiguiente, si cree que su EM está empeorando o si advierte síntomas nuevos, es importante que informe a su médico lo antes posible.

Hable con su pareja o cuidadores e infórmeles acerca de su tratamiento. Podrían surgir síntomas que podría usted no advertir por sí mismo.

Pueden producirse infecciones graves con el TYSABRI. Si contrae alguna infección, o si presenta síntomas como una fiebre inexplicable, diarrea grave, mareo prolongado / dolor de cabeza / rigidez del cuello, pérdida de peso o apatía, u otros síntomas potencialmente asociados con una infección mientras recibe TYSABRI, informe a su médico lo antes posible y muéstrele la tarjeta de alerta al paciente y este prospecto.

Encontrará también esta información en la tarjeta de alerta al paciente que su médico le ha entregado. Es importante que conserve esta tarjeta de alerta.

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Es posible que no pueda utilizar TYSABRI a la vez que otros medicamentos que afectan al sistema inmunitario.

### **Embarazo y lactancia**

No debe utilizar TYSABRI si está embarazada a menos que lo haya comentado con su médico. Si está embarazada, cree que puede estarlo o tiene previsto quedarse embarazada, debe informar inmediatamente a su médico.



No dé el pecho mientras esté usando TYSABRI. Debe discutir con su médico si elige dar el pecho o usar TYSABRI.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento con TYSABRI.

### **Conducción y uso de máquinas**

No es de esperar que TYSABRI influya en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si está preocupado, hable con su médico.

## **3. CÓMO USAR TYSABRI**

TYSABRI debe ser preparado y administrado al paciente por un médico.

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

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

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

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

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

### **Si olvidó usar TYSABRI**

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

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, TYSABRI puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Si sufre efectos adversos que le preocupan, incluidos los no mencionados en este prospecto, informe a su médico, enfermera o farmacéutico lo antes posible.**

Comuníquese inmediatamente a su médico o enfermera si nota alguno de los siguientes signos:

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

- Urticaria (erupción con picor)
- Hinchazón de cara, labios o lengua
- Dificultad para respirar.

Signos de un posible problema hepático:

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

TYSABRI puede tener otros efectos adversos.

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

**Efectos adversos frecuentes**, pueden ocurrir entre 1 y 10 de cada 100 pacientes:

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

**Efectos adversos poco frecuentes**, pueden ocurrir entre 1 y 10 de cada 100 pacientes:

- Alergia grave (hipersensibilidad).

**Efectos adversos raros:**

- Infecciones poco comunes (las llamada “infecciones oportunistas”).
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección cerebral rara.

**Qué hacer si la EM empeora o advierte síntomas nuevos**

Existen informes sobre una infección cerebral rara, llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que se ha desarrollado en pacientes que han recibido TYSABRI. La LMP suele provocar una discapacidad grave o la muerte.

Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de una recidiva de la EM.

- Por consiguiente, si cree que su EM está empeorando o si advierte síntomas nuevos, es importante que informe a su médico lo antes posible.
- Discuta su tratamiento con su pareja o cuidadores. Podrían ver nuevos síntomas que usted podría no advertir.

Pueden producirse infecciones graves con el TYSABRI. Los síntomas de infecciones incluyen:

- una fiebre inexplicable
- diarrea grave
- falta de aliento
- mareo prolongado
- dolor de cabeza
- rigidez del cuello
- pérdida de peso
- falta de energía.

- Informe a su médico lo antes posible si cree que padece una infección.
- Muestre la tarjeta de alerta y este prospecto a todos los médicos que participen en su tratamiento, no sólo a su neurólogo.

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

**¿TYSABRI funcionará siempre?**

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

## 5. CONSERVACIÓN DE TYSABRI

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

### **Vial no abierto:**

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

No congelar.

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

No utilice TYSABRI después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el cartón.

### **Solución diluida:**

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

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

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### **Composición de TYSABRI**

Cada vial de 15 ml de concentrado contiene 300 mg de TYSABRI (20 mg/ml).

Los demás componentes son:

Fosfato monobásico de sodio monohidrato

Fosfato dibásico de sodio heptahidrato

Cloruro sódico

Polisorbato 80 (E433)

Agua para preparaciones inyectables.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

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

TYSABRI debe diluirse antes de que se le administre.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Elan Pharma International Ltd.

Monksland

Athlone

County Westmeath

Irlanda

### **Responsable de la fabricación**

Biogen Idec B.V.

Robijnlaan 8

NL-2132 Hoofddorp

Países Bajos

Biogen Idec Denmark Manufacturing ApS

Biogen Idec Allé 1

DK-3400 Hillerød

Dinamarca

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización. Esta información se recoge al final del prospecto.

**Este prospecto ha sido aprobado en 06/2008**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

**Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:**

1. Inspeccione el vial de TYSABRI para comprobar la ausencia de partículas antes de la dilución y la administración. Si se observan partículas o si el líquido no es incoloro y transparente o ligeramente opalescente, no debe usarse el vial.
2. Use una técnica aséptica para preparar TYSABRI solución para perfusión intravenosa. 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 de sodio 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 diluentes.
5. Inspeccione visualmente el producto 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 producto 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 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 de sodio 9 mg/ml (0,9%).
9. Los viales son para un solo uso.
10. La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

### **Apéndice 3.**

Tarjeta de alerta para el paciente

**TEXTO DE LA TARJETA DE ALERTA AL PACIENTE  
(NO INCLUIDA EN EL ENVASE O COMO PARTE DEL PROSPECTO)**

**Tarjeta de alerta al paciente de TYSABRI**

Esta tarjeta de alerta contiene información importante sobre seguridad que debe conocer antes de recibir TYSABRI y durante el tratamiento con TYSABRI.

**Antes del tratamiento con TYSABRI**

- No debe tratarse con TYSABRI si tiene un problema grave del sistema inmunitario.
- No debe tomar ninguna otra medicación a largo plazo para su esclerosis múltiple mientras recibe TYSABRI.

**Durante el tratamiento con TYSABRI**

Existen informes sobre una infección cerebral rara, llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que se ha desarrollado en pacientes que han recibido TYSABRI. La LMP suele provocar una discapacidad grave o la muerte.

- Los síntomas de la LMP pueden ser similares a los de una recidiva de la EM. Por consiguiente, si cree que su EM está empeorando o si advierte síntomas nuevos, es importante que informe a su médico lo antes posible.
- Comente su tratamiento con su pareja o cuidadores. Podrían ver nuevos síntomas que usted podría no advertir.

Pueden producirse infecciones graves con el TYSABRI. Informe a su médico lo antes posible si cree que padece una infección, y muéstrele esta tarjeta y el prospecto. Los síntomas de infecciones incluyen:

- una fiebre inexplicable,
- diarrea grave,
- falta de aliento,
- mareo prolongado,
- dolor de cabeza,
- rigidez del cuello,
- pérdida de peso,
- apatía.

- Muestre esta tarjeta a todos los médicos que participen en su tratamiento, no solo a su neurólogo.
- Consulte el prospecto para el paciente de TYSABRI si desea más información.
- Conserve esta tarjeta con usted durante 6 meses después de la última dosis de TYSABRI, ya que se pueden producir efectos secundarios incluso después de haber interrumpido el tratamiento con TYSABRI.

Nombre del paciente:

\_\_\_\_\_

Nombre del médico:

\_\_\_\_\_

Teléfono del médico:

\_\_\_\_\_