

## ASPECTOS DESTACADOS SOBRE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para el uso de TYSABRI de manera segura y eficaz. Consulte la Información de Prescripción Completa de TYSABRI.

Inyección TYSABRI (natalizumab), para uso intravenoso  
Aprobación inicial en EE. UU.: 2004

### ADVERTENCIA: LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA Consulte la Información de Prescripción Completa con respecto al cuadro de advertencia.

- TYSABRI aumenta el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección viral oportunista del cerebro que generalmente conduce a la muerte o a una discapacidad grave (5.1)
- Los factores de riesgo para el desarrollo de LMP incluyen la presencia de anticuerpos anti-VJC, la duración de la terapia y el uso previo de inmunosupresores. Estos factores deben considerarse en el contexto del beneficio esperado al iniciar y continuar un tratamiento con TYSABRI (5.1).
- Monitoree a los pacientes y suspenda TYSABRI inmediatamente a la primera señal o síntoma que indique LMP (4, 5.1)
- Debido al riesgo de LMP, TYSABRI está disponible únicamente a través de un programa de distribución restringido llamado Programa de Prescripción TOUCH® (5.1, 5.2)

### CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Dosificación y forma de administración (2.3) 10/2023  
Advertencias y Precauciones (5.2) 04/2023

### INDICACIONES Y USO

TYSABRI es un antagonista del receptor de la integrina indicado para el tratamiento de:

#### Esclerosis Múltiple (EM)

TYSABRI está indicado como monoterapia para el tratamiento de las formas recurrentes de esclerosis múltiple, incluyendo el síndrome clínicamente aislado, la enfermedad recurrente remitente y la enfermedad secundaria activa progresiva, en adultos. TYSABRI aumenta el riesgo de LMP [ver Advertencias y Precauciones (5.1)]. Al iniciar y continuar el tratamiento con TYSABRI, los médicos deben considerar si el beneficio esperado de TYSABRI es suficiente como para compensar este riesgo. (1.1)

#### Enfermedad de Crohn (EC)

- TYSABRI está indicado para inducir y mantener la respuesta clínica y la remisión en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada a grave con evidencia de inflamación, y que hayan tenido una respuesta inadecuada o sean incapaces de tolerar las terapias para la EC convencionales y los inhibidores de TNF- $\alpha$ . (1.2)

Limitaciones importantes:

- En el caso de EC, TYSABRI no debe usarse en combinación con inmunosupresores o inhibidores de TNF- $\alpha$ . (1.2)

### DOSIFICACIÓN Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 300 mg en infusión por vía intravenosa durante una hora, cada cuatro semanas. No administrar directamente en el acceso intravenoso o en bolo. (2.1, 2.2).
- La solución TYSABRI debe administrarse dentro de las 48 horas de su preparación (2.3)
- Los pacientes deben mantenerse en observación durante todas las infusiones.

### INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

#### ADVERTENCIA: LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP)

#### 1. INDICACIONES Y USO

- 1.1 Esclerosis Múltiple (EM)
- 1.2 Enfermedad de Crohn (EC)

#### 2. DOSIFICACIÓN Y FORMA ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Esclerosis Múltiple (EM)
- 2.2 Enfermedad de Crohn (EC)
- 2.3 Instrucciones para su dilución
- 2.4 Instrucciones para su administración

#### 3. FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

#### 4. CONTRAINDICACIONES

#### 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- 5.2 Programa de Prescripción TYSABRI TOUCH®
- 5.3 Infecciones por herpes
- 5.4 Hepatotoxicidad
- 5.5 Hipersensibilidad/Formación de Anticuerpos
- 5.6 Inmunosupresión/Infecciones
- 5.7 Alteraciones en Pruebas de Laboratorio
- 5.8 Trombocitopenia
- 5.9 Inmunizaciones

#### 6. REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad

Después de la infusión, en las primeras 12 infusiones, los pacientes deben mantenerse en observación durante la hora siguiente luego de completarse la infusión. Los pacientes que hayan recibido 12 infusiones sin evidencia de una reacción de hipersensibilidad deben mantenerse en observación después de la infusión a partir de la infusión número 13 según criterio clínico. (2.4)

- En el caso de EC, suspender en pacientes que no hayan experimentado un beneficio terapéutico a las 12 semanas de haber comenzado la terapia de inducción y en pacientes que no puedan suspender los esteroides concomitantes crónicos dentro de los seis meses posteriores al inicio de la terapia (2.2)

### FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIÓN

Inyección: Solución de 300 mg/15 ml (20 mg/ml) en un vial de dosis única para dilución antes de la infusión. (3)

### CONTRAINDICACIONES

- Los pacientes que tienen o han tenido LMP. (4)
- Los pacientes que hayan tenido una reacción de hipersensibilidad a TYSABRI. (4, 5.3)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Infecciones por herpes: Han ocurrido casos mortales y potencialmente mortales con encefalitis por herpes e infecciones por meningitis. Se ha producido ceguera en pacientes que desarrollan necrosis retiniana aguda. En caso de que ocurran estas infecciones, suspenda TYSABRI y trate de forma adecuada. (5.3)
- Hepatotoxicidad: Se ha producido un daño hepático importante, incluida una insuficiencia hepática que requiere un trasplante. Suspenda TYSABRI en pacientes con evidencia de daño hepático. (5.4)
- Reacciones de hipersensibilidad: Se han producido reacciones de hipersensibilidad grave (por ejemplo, anafilaxia). Suspenda TYSABRI permanentemente si ocurre una reacción de este tipo. (5.5)
- Inmunosupresión/Infecciones: TYSABRI puede aumentar el riesgo de ciertas infecciones. Monitoree a los pacientes para observar el desarrollo de infecciones debido a alto riesgo incrementado por el uso de TYSABRI. (5.6)
- Trombocitopenia: TYSABRI puede causar trombocitopenia. Monitoree a los pacientes para detectar anomalías hemorrágicas. Suspenda TYSABRI en pacientes con trombocitopenia (5.8)

### REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas más comunes (incidencia  $\geq$  10 %)

- EM - dolor de cabeza, cansancio, artralgia, infección del tracto urinario, infección de las vías respiratorias inferiores, gastroenteritis, vaginitis, depresión, dolor en las extremidades, malestar abdominal, diarrea SOI y sarpullido. (6.1)
- EC - dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, náuseas y cansancio. (6.1)

Para informar sobre POSIBLES REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Biogen al 1-800-456-2255 o la FDA al 1-800-FDA-1088 o visite [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo: Puede causar daño al feto. (5.8, 8.1)

Ver 17 para INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y Guía del Medicamento.

Revisado: 10/2023

6.3 Experiencia poscomercialización

#### 7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

#### 8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

#### 10. SOBREDOSIS

#### 11. DESCRIPCIÓN

#### 12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

#### 13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

#### 14. ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Esclerosis Múltiple
- 14.2 Enfermedad de Crohn

#### 15. REFERENCIAS

#### 16. SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

#### 17. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

\* Las secciones o subsecciones omitidas de la Información de Prescripción Completa no se enumeran.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### ADVERTENCIA: LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP)

TYSABRI aumenta el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección viral oportunista del cerebro que generalmente conduce a la muerte o a una discapacidad grave. Los factores de riesgo para el desarrollo de LMP incluyen la presencia de anticuerpos anti-VJC, la duración de la terapia y el uso previo de inmunosupresores. Estos factores deberán considerarse dentro del contexto del beneficio esperado al iniciar y continuar un tratamiento con TYSABRI [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

- Los profesionales de la atención médica deberán monitorear a los pacientes que usen TYSABRI con el fin de observar cualquier nueva señal o síntoma que pudiera indicar LMP. La dosificación de TYSABRI deberá suspenderse inmediatamente a la primera señal o síntoma que indique LMP. Para lograr un diagnóstico, se recomienda una evaluación que incluya una resonancia magnética del cerebro (realizada con gadolinio) y, cuando sea indicado, un análisis del líquido cefalorraquídeo para detectar ADN viral JC [ver *Contraindicaciones (4), Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Debido al riesgo de LMP, TYSABRI está disponible únicamente a través de un programa con restricciones sujeto a una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS, por sus siglas en inglés) llamado Programa de Prescripción TOUCH® [ver *Advertencias y Precauciones (5.2)*].

## 1. INDICACIONES Y USO

### 1.1 Esclerosis Múltiple (EM)

TYSABRI está indicado como monoterapia para el tratamiento de las formas recurrentes de esclerosis múltiple, incluyendo el síndrome clínicamente aislado, la enfermedad recurrente-remitente y la enfermedad secundaria activa progresiva, en adultos. TYSABRI aumenta el riesgo de LMP [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*]. Al iniciar y continuar el tratamiento con TYSABRI, los médicos deben considerar si el beneficio esperado de TYSABRI es suficiente como para compensar este riesgo.

### 1.2 Enfermedad de Crohn (EC)

TYSABRI está indicado para inducir y mantener la respuesta clínica y la remisión en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada a grave con evidencia de inflamación, y que hayan tenido una respuesta inadecuada o sean incapaces de tolerar las terapias para la EC convencionales y los inhibidores de TNF- $\alpha$ . TYSABRI no debe usarse en combinación con inmunosupresores (por ejemplo, 6-mercaptopurina, azatioprina, ciclosporina o metotrexato) o inhibidores de TNF- $\alpha$  [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

## **2. DOSIFICACIÓN Y FORMA ADMINISTRACIÓN**

### **2.1 Esclerosis Múltiple (EM)**

Solo los prescriptores registrados en el Programa de Prescripción de MS TOUCH® pueden recetar TYSABRI para tratar la esclerosis múltiple [ver *Advertencias y Precauciones* (5.2)]. La dosis recomendada de TYSABRI para la esclerosis múltiple es de 300 mg por infusión intravenosa durante una hora cada cuatro semanas.

### **2.2 Enfermedad de Crohn (EC)**

Solo los prescriptores registrados en el Programa de Prescripción de CD TOUCH® pueden recetar TYSABRI para tratar la enfermedad de Crohn [ver *Advertencias y Precauciones* (5.2)].

La dosis recomendada de TYSABRI para la enfermedad de Crohn es de 300 mg por infusión intravenosa durante una hora cada cuatro semanas. TYSABRI no debe usarse junto con inmunosupresores concomitantes (por ejemplo, 6-mercaptopurina, azatioprina, ciclosporina o metotrexato) o inhibidores concomitantes de TNF- $\alpha$ . Los aminosalicilatos pueden continuarse durante el tratamiento con TYSABRI.

Si el paciente con enfermedad de Crohn no ha experimentado un beneficio terapéutico a las 12 semanas de la terapia de inducción, suspenda TYSABRI. Para los pacientes con enfermedad de Crohn que comienzan a usar TYSABRI mientras toman corticosteroides orales crónicos, comience a reducir gradualmente el uso de esteroides tan pronto como se haya producido un beneficio terapéutico de TYSABRI; si no se puede reducir el uso de corticosteroides orales dentro de los seis meses posteriores al inicio del tratamiento con TYSABRI para el paciente con enfermedad de Crohn, suspenda TYSABRI. Además de la reducción inicial de seis meses, los prescriptores deben considerar suspender TYSABRI en pacientes que requieran un uso adicional de esteroides que exceda los tres meses en un año calendario para controlar la enfermedad de Crohn.

### **2.3 Instrucciones para su dilución**

1. Use una técnica aséptica para preparar una solución de TYSABRI para infusión intravenosa. Cada vial está destinado para un solo uso. Deseche cualquier parte no utilizada.
2. TYSABRI es una solución incolora, de transparente a ligeramente opalescente. Inspeccione el vial de TYSABRI para detectar la presencia de partículas y cambio de color antes de su dilución y administración. Si se observan partículas o si el líquido en el vial cambia de color, el vial no debe usarse.
3. Para preparar la solución diluida, extraiga 15 ml de TYSABRI del vial con una aguja y jeringa estériles. Inyecte TYSABRI en 100 ml de inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP. No se puede usar ningún otro diluyente intravenoso para preparar la solución diluida de TYSABRI.
4. Invierta suavemente la solución diluida de TYSABRI para que se mezcle completamente. No agitar. Antes de su administración inspeccione visualmente la solución para detectar la presencia de partículas.
5. La solución diluida para la dosificación final tiene una concentración de 2.6 mg/ml.
6. Luego de su dilución, proceda con la infusión de la solución de TYSABRI inmediatamente, o refrigere la solución diluida a una temperatura de 2 °C a 8 °C, y use dentro de 48 horas. Si se guarda a una

temperatura de 2 °C a 8 °C, permita que la solución diluida tome temperatura ambiente antes de su infusión. NO LO CONGELAR.

## 2.4 Instrucciones para su administración

- Proceda con la infusión de TYSABRI 300 mg en una inyección de 100 ml de cloruro de sodio al 0.9 %, USP, durante aproximadamente una hora (velocidad de infusión de aproximadamente 5 mg por minuto). No administre TYSABRI directamente en el acceso intravenoso o en bolo. Una vez finalizada la infusión, lave con una solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9 %, USP.
- Los pacientes deben mantenerse en observación durante todas las infusiones. Suspenda rápidamente la infusión tras la primera observación de cualquier señal o síntoma compatible con una reacción de hipersensibilidad [ver *Advertencias y Precauciones* (5.5)].
- Después de la infusión, en las primeras 12 infusiones, los pacientes deben mantenerse en observación durante la hora siguiente luego de completarse la infusión. Los pacientes que hayan recibido 12 infusiones sin evidencia de una reacción de hipersensibilidad deben mantenerse en observación después de la infusión a partir de la infusión número 13 según criterio clínico.
- El uso de dispositivos de filtración durante la administración no ha sido evaluado. No se deben inyectar otros medicamentos en los puertos laterales del dispositivo de infusión ni se deben mezclar con TYSABRI.

## 3. FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyección: Solución de 300 mg/15 ml (20 mg/ml) incolora, de transparente a ligeramente opalescente, en un vial de dosis única para su dilución previa a la infusión.

## 4. CONTRAINDICACIONES

- TYSABRI está contraindicado en pacientes que tienen o hayan tenido leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) [ver *Advertencias y Precauciones* (5.1)].
- TYSABRI está contraindicado en pacientes que hayan tenido una reacción de hipersensibilidad a TYSABRI. Las reacciones observadas van desde urticaria hasta anafilaxia [ver *Advertencias y Precauciones* (5.5)].

## 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (VJC) que típicamente ocurre en pacientes inmunocomprometidos, y que generalmente conduce a la muerte o a una discapacidad grave, ha ocurrido en pacientes que han sido tratados con TYSABRI.

Se han identificado tres factores que aumentan el riesgo de LMP en pacientes tratados con TYSABRI:

- La presencia de anticuerpos anti-VJC. Los pacientes con resultados positivos para anticuerpos anti-VJC tienen un mayor riesgo de desarrollar LMP.
- Mayor duración del tratamiento, especialmente después de los 2 años.
- Tratamiento previo con un inmunosupresor (por ejemplo, mitoxantrona, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, mofetil micofenolato).

Estos factores deberán considerarse dentro del contexto del beneficio esperado al iniciar y continuar un tratamiento con TYSABRI .

**Tabla 1: Incidencia Estimada en Estados Unidos de LMP Estratificada por Factor de Riesgo**

Anticuerpos anti-VJC negativo	Exposición a TYSABRI	Anticuerpos anti-VJC positivo	
		Sin uso anterior de inmunosupresores	Uso previo de inmunosupresores
1/10,000	1–24 meses	<1/1,000	1/1,000
	25–48 meses	2/1,000	6/1,000
	49–72 meses	4/1,000	7/1,000
	73-96 meses	2/1,000	6/1,000

Observación: Las estimaciones de riesgo se basan en datos de poscomercialización en los Estados Unidos de aproximadamente 100,000 pacientes expuestos a TYSABRI.

El estado con respecto al anticuerpo anti-VJC se determinó usando una prueba de anticuerpos anti-VJC (ELISA) que ha sido validada analítica y clínicamente y está configurada con pasos de detección e inhibición para confirmar la presencia de anticuerpos específicos VJC con una tasa analítica falsamente negativa de un 3 %.

Los análisis retrospectivos de datos de poscomercialización obtenidos de diversas fuentes, incluidos estudios observacionales e informes espontáneos obtenidos en todo el mundo, sugieren que el riesgo de desarrollar LMP podría asociarse con niveles relativos de anticuerpos séricos anti-VJC en comparación con un calibrador medido por ELISA (a menudo descrito como valor de índice de anticuerpos anti-VJC).

Normalmente, los pacientes que reciben terapia inmunosupresora o inmunomoduladora crónica o que tienen afecciones médicas sistémicas que provocan una función del sistema inmunitario significativamente comprometida, no deben tratarse con TYSABRI . Una infección por el virus JC es necesaria para el desarrollo de LMP. Las pruebas de anticuerpos anti-VJC no deben usarse para diagnosticar LMP. Un resultado negativo de la prueba del anticuerpo anti-VJC indica que no se han detectado anticuerpos contra el virus JC. Los pacientes con resultados negativos de anticuerpos anti-VJC tienen un riesgo menor de contraer LMP que aquellos con resultados positivos. Los pacientes que son anticuerpos anti-VJC negativos todavía corren el riesgo de desarrollar LMP debido a la posibilidad de una nueva infección por VJC o un resultado de prueba falso negativo. El índice reportado de seroconversión en pacientes con EM (que cambian de anticuerpos anti-VJC negativos a positivos y permanecen positivos en pruebas posteriores) es de 3 a 8 por ciento anual. Además, el estado serológico de algunos pacientes puede cambiar de manera intermitente. Por lo tanto, los pacientes con un resultado negativo de la prueba de anticuerpos anti-VJC deben volver a someterse a la prueba periódicamente. A los efectos de la evaluación del riesgo, un paciente con una prueba de anticuerpos anti-VJC positiva en cualquier momento, se considera positivo al anticuerpo anti-VJC independientemente de los resultados de cualquier prueba de anticuerpos anti-VJC previa o posterior. Cuando se evalúa, el estado del anticuerpo anti-VJC debe determinarse usando un inmunoanálisis validado analíticamente y clínicamente. Después del intercambio de plasma, espere al menos dos semanas para analizar los anticuerpos anti-VJC con el fin de evitar resultados de pruebas falsos negativos causados por la eliminación de los anticuerpos séricos. Después de la infusión de

inmunoglobulina intravenosa (IVIg), espere al menos 6 meses (5 vidas medias) para que se elimine la IVIg a fin de evitar resultados falsos positivos de anticuerpos anti-VJC.

Los profesionales de la atención médica deberán monitorear a los pacientes que usen TYSABRI con el fin de observar cualquier nueva señal o síntoma que pudiera indicar LMP. Los síntomas asociados con LMP son diversos, progresan de días a semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios de personalidad. La progresión de los déficits generalmente conduce a la muerte o discapacidad grave en semanas o meses. Suspenda la dosificación de TYSABRI inmediatamente y realice una evaluación de diagnóstico apropiada ante la primera señal o síntoma que indique LMP.

Los resultados de una resonancia magnética por imágenes o RM podrían ser evidentes previo a la aparición de señales o síntomas. Se han informado casos de LMP, diagnosticados en base a los hallazgos de una RM y a la detección del ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo, en ausencia de señales o síntomas clínicos específicos de la LMP. Muchos de estos pacientes posteriormente presentaron síntomas de LMP. Por lo tanto, el monitoreo a través de RM de las señales que podrían ser consistentes con los síntomas de LMP puede ser útil, y cualquier resultado sospechoso debe conducir a una investigación más profunda para permitir un diagnóstico a tiempo de LMP, si fuera el caso. Considere un control más frecuente de aquellos pacientes con alto riesgo de LMP. Se informó una menor mortalidad y morbilidad relacionadas con la LMP después de la suspensión de TYSABRI en pacientes con LMP que inicialmente eran asintomáticos, en comparación con los pacientes con LMP que mostraban signos y síntomas clínicos característicos al momento del diagnóstico. No se sabe si estas diferencias se deben a la detección temprana y la interrupción de TYSABRI o debido a las diferencias en las enfermedades de estos pacientes.

No se conocen intervenciones que puedan prevenir de manera confiable la LMP o que puedan tratar adecuadamente la LMP, si se produce. Se informó la existencia de LMP después de la suspensión de TYSABRI en pacientes que no presentaban hallazgos sugestivos de LMP al momento de la suspensión. Los pacientes deben continuar siendo controlados en busca de nuevas señales o síntomas que puedan ser sugestivos de LMP durante al menos seis meses luego de la suspensión de TYSABRI.

Debido al riesgo de LMP, TYSABRI está disponible únicamente a través de un programa de distribución restringido, llamado Programa de Prescripción TOUCH®.

En pacientes con esclerosis múltiple, se debe realizar una resonancia magnética por imágenes (RM) antes de iniciar la terapia con TYSABRI. Esta resonancia magnética puede ser útil para diferenciar los síntomas subsecuentes de la esclerosis múltiple y de la LMP.

En los pacientes con enfermedad de Crohn, una RM basal del cerebro también puede ser útil para distinguir las lesiones preexistentes de las lesiones recientemente desarrolladas; pero las lesiones cerebrales basales que podrían causar dificultades en el diagnóstico durante el tratamiento con TYSABRI son poco frecuentes.

Para el diagnóstico de LMP, se recomienda una evaluación que incluya una resonancia magnética del cerebro con contraste de gadolinio y, cuando sea indicado, un análisis del líquido cefalorraquídeo para ADN viral JC. Si las evaluaciones iniciales para LMP resultan negativas pero la sospecha clínica de LMP permanece, continúe suspendiendo la dosificación de TYSABRI, y repita las evaluaciones.

No se conocen intervenciones que puedan tratar adecuadamente la LMP, si se produce. Tres sesiones de PLEX durante 5 a 8 días mostraron acelerar la eliminación de TYSABRI en un estudio de 12 pacientes con EM que no tenían LMP, aunque en la mayoría de los pacientes, la unión del receptor de integrina alfa-4 se

mantuvo alta. Los eventos adversos que pueden ocurrir durante PLEX incluyen la eliminación de otros medicamentos y los cambios de volumen, que tienen el potencial de conducir a la hipotensión o edema pulmonar. Aunque el PLEX no se ha estudiado prospectivamente en pacientes tratados con TYSABRI que padecen de LMP, se ha utilizado en dichos pacientes en el contexto de poscomercialización para eliminar TYSABRI más rápidamente de la circulación. No existe evidencia de que PLEX presente algún beneficio en el tratamiento de infecciones oportunistas tales como LMP.

Se han informado casos de infección por el virus JC en neuronas de células granulares en el cerebelo (es decir, neuronopatía de células granulares del virus JC [VJC GCN]) en pacientes tratados con TYSABRI. VJC GCN puede ocurrir con o sin LMP concomitante. VJC GCN puede causar disfunción cerebelosa (por ejemplo, ataxia, falta de coordinación, apraxia, trastornos visuales) y la neuroimagen puede mostrar atrofia cerebelosa. Para obtener un diagnóstico de VJC GCN, se recomienda una evaluación que incluya una resonancia magnética por imágenes (RM) de cerebro con contraste de gadolinio y, cuando esté indicado, un análisis de líquido cefalorraquídeo para detectar el ADN viral de JC. VJC GCN debe tratarse de forma similar a la LMP.

Se informaron casos del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS, por sus siglas en inglés) en la mayoría de los pacientes tratados con TYSABRI que desarrollaron LMP y que posteriormente suspendieron TYSABRI. En casi todos los casos, IRIS se produjo después de que se llevó a cabo el PLEX para eliminar el medicamento TYSABRI circulante. Se presenta como un empeoramiento clínico en el estado del paciente después de la extracción de TYSABRI (y en algunos casos después de una mejoría clínica aparente) que puede ser rápida, puede provocar complicaciones neurológicas graves o la muerte, y a menudo se asocia con cambios característicos en la resonancia magnética (RM). TYSABRI no se ha asociado con IRIS en pacientes que interrumpieron el tratamiento con TYSABRI por razones no relacionadas con la LMP. En pacientes tratados con TYSABRI que padecían de LMP, se ha notificado IRIS en días o semanas después del PLEX. Se debe llevar a cabo un monitoreo del desarrollo de IRIS y un tratamiento apropiado de la inflamación asociada.

## **5.2 Programa de Prescripción TYSABRI TOUCH®**

TYSABRI está disponible únicamente a través de un programa con restricciones sujeto a una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS, por sus siglas en inglés) llamada Programa de Prescripción TOUCH® debido al riesgo de LMP [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

Para los prescriptores y los pacientes, el Programa de Prescripción TOUCH® tiene dos componentes: MS TOUCH® (para pacientes con esclerosis múltiple) y CD TOUCH® (para pacientes con enfermedad de Crohn).

Los requisitos seleccionados para el Programa de Prescripción TOUCH® incluyen lo siguiente:

- Los prescriptores deben estar certificados y cumplir con los siguientes requisitos:
  - Revisar el material educativo del prescriptor del Programa de Prescripción TOUCH®, incluida la información de prescripción completa.
  - Revisar, completar y firmar el Formulario de Inscripción del Prescriptor.
  - Educar a los pacientes sobre los beneficios y riesgos del tratamiento con TYSABRI, asegurarse de que los pacientes reciban la Guía del Medicamento y animarlos a que hagan preguntas.
  - Revisar, completar y firmar el Formulario de Inscripción del Paciente para cada paciente.

- Evaluar a los pacientes tres meses después de la primera infusión, seis meses después de la primera infusión, cada seis meses a partir de entonces, y durante al menos seis meses después de suspender TYSABRI.
- Determinar cada seis meses si los pacientes deben continuar el tratamiento y, de ser así, autorizar el tratamiento por otros seis meses.
- Enviar a Biogen el "Informe del estado del paciente tratado con TYSABRI y el cuestionario de reautorización" seis meses después de iniciar el tratamiento y cada seis meses a partir de entonces.
- Completar un "Cuestionario de suspensión inicial" cuando se suspenda el tratamiento con TYSABRI y un "Cuestionario de suspensión de 6 meses" luego de la suspensión del tratamiento con TYSABRI.
- Informar los casos de LMP, hospitalizaciones por infecciones oportunistas y muertes a Biogen al 1-800-456-2255 lo antes posible.
- Los pacientes deben estar inscritos en el Programa de Prescripción TOUCH®, deben leer la Guía del Medicamento, comprender los riesgos asociados con TYSABRI y completar y firmar el Formulario de Inscripción del Paciente.
- Las farmacias y los centros de infusión deben estar especialmente certificados para dispensar o infundir TYSABRI.

### **5.3 Infecciones por herpes**

#### **Encefalitis herpética y meningitis**

TYSABRI aumenta el riesgo de desarrollar encefalitis y meningitis causadas por el virus del herpes simple y varicela zóster. Se han informado casos graves, potencialmente mortales y, en ocasiones, fatales en el entorno de poscomercialización en pacientes con esclerosis múltiple que reciben TYSABRI. La confirmación de laboratorio en esos casos se basó en resultados positivos de PCR para la detección de ADN viral en el líquido cefalorraquídeo. La duración del tratamiento con TYSABRI antes del inicio varió de unos pocos meses a varios años. Monitoree a los pacientes que reciben TYSABRI para detectar señales y síntomas de meningitis y encefalitis. Si se produce encefalitis por herpes o meningitis, se debe suspender el tratamiento con TYSABRI y se debe administrar un tratamiento apropiado para la encefalitis/meningitis por herpes.

#### **Necrosis Retiniana Aguda**

La necrosis retiniana aguda (ARN, por sus siglas en inglés) es una infección viral fulminante de la retina causada por la familia de los virus del herpes (por ejemplo, varicela zóster, virus del herpes simple). Se ha observado un mayor riesgo de ARN en pacientes a los que se les administra TYSABRI. Los pacientes que presenten síntomas oculares, incluida disminución de la agudeza visual, enrojecimiento o dolor en los ojos, deben derivarse para un estudio de detección de ARN en la retina. Algunos casos de ARN ocurrieron en pacientes con infecciones por herpes del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, meningitis o encefalitis por herpes). Los casos graves de ARN resultaron en la ceguera de uno o ambos ojos en algunos pacientes. Después del diagnóstico clínico de ARN, considere la interrupción del tratamiento con TYSABRI. El tratamiento que se reportó en los casos de ARN incluyó terapia antiviral y, en algunos casos, cirugía.

### **5.4 Hepatotoxicidad**



Se ha informado daño hepático clínicamente significativo, incluyendo insuficiencia hepática aguda que requiere trasplante, en pacientes tratados con TYSABRI en el entorno de poscomercialización. Las señales de daño hepático, incluyendo enzimas hepáticas séricas notablemente elevadas y bilirrubina total elevada, se produjeron tan pronto como seis días después de la primera dosis; las señales de daño hepático también se observaron por primera vez luego de dosis múltiples. En algunos pacientes, el daño hepático reapareció tras la reexposición, proporcionando pruebas de que TYSABRI causó el daño. La combinación de un incremento en los niveles de transaminasas y bilirrubina elevada sin evidencia de obstrucción generalmente se reconoce como una señal importante de daño hepático grave que puede provocar la muerte o la necesidad de un trasplante de hígado en algunos pacientes. TYSABRI debe interrumpirse en pacientes con ictericia u otra evidencia de daño hepático significativo (por ejemplo, pruebas de laboratorio).

## **5.5 Hipersensibilidad/Formación de Anticuerpos**

Se han producido reacciones de hipersensibilidad en pacientes que reciben TYSABRI, incluidas reacciones sistémicas graves (por ejemplo, anafilaxia), que ocurrieron con una incidencia <1 %. Estas reacciones ocurren generalmente dentro de las dos horas del comienzo de la infusión. Los síntomas asociados con estas reacciones pueden incluir urticaria, mareos, fiebre, sarpullido, escalofríos, prurito, náuseas, enrojecimiento de la piel, hipotensión, disnea y dolor en el pecho. Generalmente, estas reacciones están asociadas con anticuerpos contra TYSABRI.

Si se produce una reacción de hipersensibilidad, suspenda la administración de TYSABRI e inicie la terapia adecuada. Los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad no deben volver a tratarse con TYSABRI. Las reacciones de hipersensibilidad fueron más frecuentes en pacientes que tenían anticuerpos contra TYSABRI en comparación con pacientes que no desarrollaron anticuerpos contra TYSABRI, en estudios de tanto EM como EC. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad del desarrollo de anticuerpos contra TYSABRI en pacientes que tienen reacciones de hipersensibilidad [*ver Reacciones adversas (6.2)*].

Prueba de anticuerpos: si se sospecha la presencia de anticuerpos persistentes, se deberán realizar pruebas para la detección de anticuerpos. Los anticuerpos pueden detectarse y confirmarse con pruebas secuenciales de anticuerpos en suero. Los anticuerpos detectados temprano en el curso del tratamiento (por ejemplo, dentro de los primeros seis meses) podrían ser transitorios y pueden desaparecer con una dosificación continua. Se recomienda que la prueba se repita tres meses después de un resultado positivo inicial para confirmar que los anticuerpos aún persisten. Los prescriptores deben considerar los beneficios y riesgos generales de TYSABRI en el caso de un paciente con anticuerpos persistentes.

Los pacientes que son expuestos a TYSABRI por un período breve (1 a 2 infusiones) seguidos de un período prolongado sin tratamiento tienen un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos anti-natalizumab y/o reacciones de hipersensibilidad en la reexposición, en comparación con los pacientes que reciben un tratamiento programado con regularidad. Dado que los pacientes que presentan anticuerpos persistentes a TYSABRI experimentan una reducción de la eficacia del tratamiento y que las reacciones de hipersensibilidad son más comunes en tales pacientes, se debe considerar una prueba de detección de anticuerpos en pacientes que desean reanudar el tratamiento después de una interrupción de la dosis. Después de un período de interrupción de la dosis, los pacientes con resultados negativos de anticuerpos, antes de reiniciar la dosificación, tienen un riesgo de desarrollar anticuerpos ante un nuevo tratamiento similar al de los pacientes que no habían recibido TYSABRI [*ver Reacciones Adversas (6.2)*].

## **5.6 Inmunosupresión/Infecciones**

Los efectos sobre el sistema inmunitario de TYSABRI podrían aumentar el riesgo de infecciones. En el estudio MS1 [ver *Estudios clínicos (14.1)*], ciertos tipos de infecciones, incluyendo neumonías e infecciones del tracto urinario (incluyendo casos graves), gastroenteritis, infecciones vaginales, infecciones dentales, amigdalitis e infecciones por herpes, ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con TYSABRI que en pacientes tratados con placebo [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)* y *Reacciones Adversas (6.1)*]. Se observó una infección oportunista, una gastroenteritis criptosporidiosis con un curso prolongado, en un paciente que recibió TYSABRI en el Estudio MS1.

En los estudios MS1 y MS2, se observó un aumento en las infecciones en los pacientes que recibían simultáneamente ciclos cortos de corticosteroides. Sin embargo, el aumento de las infecciones en los pacientes tratados con TYSABRI que recibieron esteroides fue similar al aumento en los pacientes tratados con placebo que recibieron esteroides.

En un estudio de seguridad a largo plazo de pacientes tratados con TYSABRI para la esclerosis múltiple, se han observado infecciones oportunistas (*mycobacterium avium intracellulare* pulmonar, aspergiloma, fungemia criptocócica y meningitis, y neumonía por *Cándida*) en <1 % de los pacientes tratados con TYSABRI.

En estudios clínicos en pacientes con EC, se han observado infecciones oportunistas (neumonía por *pneumocystis carinii*, *mycobacterium avium intracellulare* pulmonar, aspergilosis broncopulmonar y *burkholderia cepacia*) en <1 % de pacientes tratados con TYSABRI; algunos de estos pacientes recibían inmunosupresores simultáneos [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)* y *Reacciones Adversas (6.1)*].

En los estudios CD1 y CD2, se observó un aumento de las infecciones en pacientes que recibían corticosteroides de forma concurrente. Sin embargo, el aumento de infecciones fue similar en pacientes tratados con placebo y tratados con TYSABRI que recibieron esteroides. El uso simultáneo de agentes antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores puede aumentar aún más el riesgo de infecciones, incluyendo LMP y otras infecciones oportunistas, en relación con el riesgo observado con el uso de TYSABRI solamente [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)* y *Reacciones Adversas (6.1)*]. No se ha establecido la seguridad y eficacia de TYSABRI en combinación con agentes antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores. Los pacientes que reciben terapia inmunosupresora o inmunomoduladora crónica o que tienen afecciones médicas sistémicas que resultan en una función del sistema inmunitario significativamente comprometida no deben tratarse con TYSABRI. El riesgo de LMP también aumenta en pacientes que han sido tratados con un inmunosupresor antes de recibir [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

En el caso de pacientes con enfermedad de Crohn que comienzan un tratamiento con TYSABRI mientras reciben corticosteroides crónicos, comience con la eliminación de esteroides tan pronto como se haya producido un beneficio terapéutico. Si el paciente no puede suspender los corticosteroides sistémicos dentro de los seis meses, suspenda el tratamiento con TYSABRI.

## **5.7 Alteraciones en Pruebas de Laboratorio**

En ensayos clínicos, se observó que TYSABRI induce el aumento en la circulación de linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y glóbulos rojos nucleados. Los cambios observados persistieron durante la exposición a TYSABRI, pero fueron reversibles, volviendo a los niveles basales por lo general dentro de las 16 semanas posteriores a la última dosis. No se observaron aumentos del número de neutrófilos. TYSABRI induce a disminuciones leves en los niveles de hemoglobina (disminución media de 0.6 g/dl) que con frecuencia son transitorias.

## **5.8 Trombocitopenia**

Se han informado casos de trombocitopenia, incluyendo púrpura trombocitopénica inmune (PTI), con el uso de TYSABRI en el entorno posterior a la comercialización. Los síntomas de trombocitopenia podrían incluir fácil aparición de moretones, sangrado anormal y petequias. Un retraso en el diagnóstico y el tratamiento de la trombocitopenia podría conducir a secuelas graves y potencialmente mortales. Si se sospecha trombocitopenia se deberá suspender TYSABRI.

Se han informado casos de trombocitopenia neonatal, a veces asociada con anemia, en recién nacidos con exposición en el útero a TYSABRI [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Se debe obtener un hemograma completo en los recién nacidos con exposición en el útero a TYSABRI.

## 5.9 Inmunizaciones

No existen datos sobre los efectos de la vacunación en pacientes que reciben TYSABRI. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes tratados con TYSABRI.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación y en otros lugares en la ficha técnica:

- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Infecciones por Herpes [ver *Advertencias y Precauciones (5.3)*]
- Hepatotoxicidad [ver *Advertencias y Precauciones (5.4)*].
- Hipersensibilidad/Formación de Anticuerpos [ver *Advertencias y Precauciones (5.5)*].
- Inmunosupresión/Infecciones [ver *Advertencias y Precauciones (5.6)*].
- Trombocitopenia [ver *Advertencias y Precauciones (5.8)*]

### 6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con los índices observados en los ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar los índices observados en la práctica.

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 10$  % de incidencia) fueron dolor de cabeza y cansancio tanto en estudios sobre la esclerosis múltiple (EM) y sobre la enfermedad de Crohn (EC). Otras reacciones adversas frecuentes ( $\geq 10$  % de incidencia) en pacientes con EM fueron artralgia, infección del tracto urinario, infección de las vías respiratorias inferiores, gastroenteritis, vaginitis, depresión, dolor en las extremidades, malestar abdominal, diarrea SOI y sarpullido. Otras reacciones adversas comunes ( $\geq 10$  % de incidencia) en pacientes con EC fueron infecciones de las vías respiratorias superiores y náuseas.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia que dieron lugar a una intervención clínica (es decir, interrupción de TYSABRI) en los estudios de EM fueron urticaria (1 %) y otras reacciones de hipersensibilidad (1 %), y en los estudios de EC (estudios CD1 y CD2) fueron la exacerbación de la enfermedad de Crohn (4.2 %) y reacciones de hipersensibilidad aguda (1.5 %) [ver *Advertencias y Precauciones (5.5)*].

Un total de 1617 pacientes con esclerosis múltiple en estudios controlados recibieron TYSABRI, con una

duración media de exposición de 28 meses. Un total de 1563 pacientes recibieron TYSABRI en todos los estudios de EC por una exposición promedio de 5 meses; de estos pacientes, el 33 % (n = 518) recibió al menos un año de tratamiento y el 19 % (n = 297) recibió al menos dos años de tratamiento.

### Estudios clínicos sobre la esclerosis múltiple

Las reacciones adversas graves más comunes en el Estudio MS1 [ver *Estudios Clínicos (14.1)*] con TYSABRI fueron infecciones (3.2 % versus 2.6 % con placebo, incluyendo infección del tracto urinario [0.8 % versus 0.3 %] y neumonía [0.6 % versus 0 %]), reacciones de hipersensibilidad aguda (1.1 % versus 0.3 %, incluyendo anafilaxis/reacción anafilactoide [0.8 % versus 0 %]), depresión (1.0 % versus 1.0 %, incluyendo idea o intento de suicidio [0.6 % versus 0.3 %]), y colelitiasis (1.0 % versus 0.3 %). En el estudio MS2, las reacciones adversas graves de apendicitis también fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron TYSABRI (0.8 % versus 0.2 % en el grupo del placebo).

La Tabla 2 enumera las reacciones adversas y alteraciones detectadas en los estudios de laboratorio seleccionadas que se produjeron en el Estudio MS1 con una incidencia de al menos 1 punto porcentual más alto en pacientes tratados con TYSABRI que la observada en pacientes tratados con placebo.

**Tabla 2: Reacciones adversas en el Estudio MS1 (Estudio de Monoterapia)**

Reacciones Adversas (Término preferido)	TYSABRI n = 627 %	Placebo n = 312 %
<b>Generales</b>		
Dolor de cabeza	38	33
Cansancio	27	21
Artralgia	19	14
Molestia en el pecho	5	3
Otras reacciones de hipersensibilidad**	5	2
Reacciones de hipersensibilidad aguda**	4	<1
Alergia estacional	3	2
Escalofríos	3	<1
Aumento de peso	2	<1
Pérdida de peso	2	<1
<b>Infección</b>		
Infección urinaria	21	17
Infección de las vías respiratorias inferiores	17	16
Gastroenteritis	11	9
Vaginitis*	10	6
Infecciones dentales	9	7
Herpes	8	7
Amigdalitis	7	5
<b>Psiquiátrica</b>		
Depresión	19	16

Trastornos musculoesqueléticos/del tejido conectivo

<b>Reacciones Adversas (Término preferido)</b>	<b>TYSABRI n = 627 %</b>	<b>Placebo n = 312 %</b>
<b>Trastornos</b>		
Dolor en las extremidades	16	14
Calambres musculares	5	3
Inflamación de articulaciones	2	1
<b>Eventos gastrointestinales</b>		
Molestia abdominal	11	10
Diarrea SOI	10	9
Prueba de la función hepática anormal	5	4
<b>Piel</b>		
Sarpullido	12	9
Dermatitis	7	4
Prurito	4	2
Sudor nocturno	1	0
<b>Alteración menstrual*</b>		
Ciclo menstrual irregular	5	4
Dismenorrea	3	<1
Amenorrea	2	1
Quiste de ovario	2	<1
<b>Enfermedades Neurológicas</b>		
Vértigo	6	5
Somnolencia	2	<1
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Urgencia urinaria, frecuencia	9	7
Incontinencia urinaria	4	3
<b>Lesiones</b>		
Lesión de miembro SOI	3	2
Laceración de la piel	2	<1
Quemadura térmica	1	<1

\*Porcentaje basado en pacientes de sexo femenino únicamente.

\*\* Las reacciones agudas en comparación con otras reacciones de hipersensibilidad se definen como las que ocurren dentro de las 2 horas posteriores a la infusión versus más de 2 horas.

En el estudio MS2, el edema periférico fue más común en pacientes que recibieron TYSABRI (5 % versus

1 % en el grupo placebo).

#### Estudios clínicos sobre la enfermedad de Crohn

Las siguientes reacciones adversas graves se observaron más comúnmente en los estudios de inducción CD1 y CD2 [ver Estudios Clínicos (14.2)] con TYSABRI que con placebo y ocurrieron con una incidencia de al menos 0.3 %: obstrucción intestinal o estenosis (2 % versus 1 % en placebo), reacciones de hipersensibilidad aguda (0.5 % vs. 0 %), adherencias abdominales (0.3 % vs. 0 %) y colelitiasis (0.3 % vs. 0 %). Se observaron reacciones adversas graves similares en el estudio de mantenimiento CD3. La [Tabla 3](#) enumera las reacciones adversas que ocurrieron en los estudios CD1 y CD2 (exposición media de 2.8 meses). La [Tabla 4](#) enumera las reacciones adversas que ocurrieron en el estudio CD3 (exposición media de 11.0 meses).

**Tabla 3: Reacciones Adversas en Estudios CD1 y CD2 (Estudios de Inducción)**

<b>Reacciones Adversas*</b>	<b>TYSABRI n = 983 %</b>	<b>Placebo n = 431 %</b>
<b>General</b>		
Dolor de cabeza	32	23
Cansancio	10	8
Artralgia	8	6
Enfermedad de tipo gripal	5	4
Reacciones de hipersensibilidad aguda	2	<1
Temblores	1	<1
<b>Infección</b>		
Infección de las vías respiratorias superiores	22	16
Infecciones vaginales**	4	2
Infección viral	3	2
Infección del tracto urinario	3	1
<b>Respiratorio</b>		
Dolor faringolaríngeo	6	4
Tos	3	<1
<b>Gastrointestinal</b>		
Náuseas	17	15
Dispepsia	5	3
Estreñimiento	4	2
Flatulencias	3	2
Estomatitis aftosa	2	<1
<b>Piel</b>		
Sarpullido	6	4
Piel seca	1	0

Alteración menstrual		
Dismenorrea**	2	<1

\*Se produjeron a una incidencia de al menos 1 % superior en los pacientes tratados con TYSABRI que en los pacientes tratados con placebo.

\*\*Porcentaje basado en pacientes de sexo femenino únicamente.

**Tabla 4: Reacciones Adversas en Estudio CD3 (Estudio de Mantenimiento)**

Reacciones Adversas*	TYSABRI n = 214 %	Placebo n = 214 %
<b>Generales</b>		
Dolor de cabeza	37	31
Enfermedad de tipo gripal	11	6
Edema periférico	6	3
Dolor dental	4	<1
<b>Infección</b>		
Influenza	12	5
Sinusitis	8	4
Infecciones vaginales**	8	<1
Infección viral	7	3
<b>Respiratorio</b>		
Tos	7	5
<b>Gastrointestinales</b>		
Dolor abdominal, zona inferior	4	2
<b>Musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
Dolor de espalda	12	8
<b>Alteración menstrual</b>		
Dismenorrea**	6	3

\*Se produjeron a una incidencia de al menos 2 % superior en los pacientes tratados con TYSABRI que en los pacientes tratados con placebo.

\*\*Porcentaje basado en pacientes de sexo femenino únicamente.

### Infecciones

La Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) se produjo en tres pacientes que recibieron TYSABRI en estudios clínicos [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*]. Se observaron dos casos de LMP en los 1869 pacientes con esclerosis múltiple que fueron tratados durante un promedio de 120 semanas. Estos dos

pacientes habían recibido TYSABRI además de interferón beta-1a [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*]. El tercer caso se produjo después de ocho dosis en uno de los 1043 pacientes con enfermedad de Crohn que fueron evaluados para LMP. En el entorno de poscomercialización, se han informado casos adicionales de LMP en pacientes con esclerosis múltiple y pacientes con enfermedad de Crohn tratados con TYSABRI que no recibían terapia inmunomoduladora concomitante.

En los estudios MS1 y MS2 [ver *Estudios Clínicos (14.1)*], el índice de ocurrencia de cualquier tipo de infección fue de aproximadamente 1.5 por paciente y por año, tanto en el grupo de pacientes tratados con TYSABRI como en el grupo de los que recibieron placebo. Las infecciones fueron predominantemente infecciones de las vías respiratorias superiores, influenza, e infecciones del tracto urinario. En el estudio MS1, la incidencia de infección grave fue de 3 % aproximadamente para pacientes tratados con TYSABRI y para pacientes tratados con placebo. La mayoría de los pacientes no interrumpieron el tratamiento con TYSABRI durante las infecciones. La única infección oportunista en los ensayos clínicos de esclerosis múltiple fue un caso de gastroenteritis criptosporidiosis con un curso prolongado.

En los estudios CD1 y CD2 [ver *Estudios Clínicos (14.2)*], el índice de ocurrencia de cualquier tipo de infección fue de 1.7 por paciente y por año en el grupo de pacientes tratados con TYSABRI y de 1.4 por paciente y por año, en el grupo de los que recibieron placebo. En el estudio CD3, la incidencia de cualquier tipo de infección fue de 1.7 por paciente y por año en los pacientes tratados con TYSABRI y fue similar en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones más comunes fueron nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, e influenza. La mayoría de los pacientes no interrumpieron el tratamiento con TYSABRI durante las infecciones y se recuperaron con un tratamiento adecuado. El uso simultáneo de TYSABRI en los ensayos clínicos de EC con esteroides crónicos y/o metotrexato, 6-MP y azatioprina no produjo un aumento en general de las infecciones comparado con los casos donde se usó TYSABRI únicamente; sin embargo, el uso concomitante de estos agentes podría conducir a un mayor riesgo de infecciones graves.

En los estudios CD1 y CD2, la incidencia de cualquier tipo de infección grave fue de aproximadamente 2.1 % en los pacientes tratados con TYSABRI y en los pacientes tratados con placebo. En el estudio CD3, la incidencia de infecciones graves fue de 3.3 % aproximadamente para pacientes tratados con TYSABRI y de 2.8 % aproximadamente para pacientes tratados con placebo.

En estudios clínicos para EC, se han observado infecciones oportunistas (neumonía por pneumocystis carinii, mycobacterium avium intracellulare pulmonar, aspergilosis broncopulmonar y burkholderia cepacia en <1 % de los pacientes tratados con TYSABRI; algunos de estos pacientes recibían inmunosupresores simultáneos [ver *Advertencias y Precauciones (5.6)*]. Se produjeron dos casos de meningitis graves no bacterianas en pacientes tratados con TYSABRI en comparación con ningún caso en los pacientes tratados con placebo.

#### Reacciones relacionadas con la infusión

En los ensayos clínicos, se definió a una reacción relacionada con la infusión como cualquier acontecimiento adverso que se produzca durante una infusión dentro de las dos horas de haber comenzado la misma. En los ensayos clínicos de EM, aproximadamente el 24 % de los pacientes con esclerosis múltiple tratados con TYSABRI experimentaron una reacción relacionada con la infusión, en comparación con un 18 % de pacientes tratados con placebo. En los ensayos clínicos controlados de EC, las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron en aproximadamente el 11 % de los pacientes tratados con TYSABRI en comparación con el 7 % de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones más comunes en los pacientes con EM tratados con TYSABRI, en comparación con los pacientes con EM tratados con placebo, incluyeron dolor de cabeza, mareos, cansancio, urticaria, prurito y escalofríos. Se observó urticaria aguda en aproximadamente



el 2 % de los pacientes. Se observaron otras reacciones de hipersensibilidad en el 1 % de los pacientes que recibían TYSABRI. Las reacciones de hipersensibilidad sistémicas graves relacionadas con la infusión ocurrieron en <1 % de los pacientes [ver *Advertencias y Precauciones (5.5)*]. Todos los pacientes se recuperaron con un tratamiento y/o la suspensión de la infusión.

Las reacciones relacionadas con la infusión que fueron más frecuentes en pacientes con EC que recibían TYSABRI en comparación con aquellos que recibían placebo incluyeron dolor de cabeza, náuseas, urticaria, prurito y enrojecimiento de la piel. Reacciones graves relacionadas con la infusión ocurrieron en los estudios CD1, CD2 y CD3 con una incidencia de <1 % en pacientes tratados con TYSABRI.

Los pacientes con EM y EC con resultados positivos persistentes de anticuerpos contra TYSABRI tuvieron más probabilidad de presentar reacciones asociadas con la infusión que aquellos con resultados negativos de anticuerpos.

## **6.2 Inmunogenicidad**

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe una probabilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran parte de la sensibilidad y especificidad del análisis. Además, la incidencia de anticuerpos positivos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) observada en un análisis puede estar influenciada por diversos factores, entre los que se incluyen la metodología del análisis, la manipulación de las muestras, el momento de la recolección de las muestras, los tratamientos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de la formación de anticuerpos anti natalizumab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o para otros productos puede ser engañosa.

Los pacientes en el estudio MS1 [ver *Estudios Clínicos (14.1)*] fueron sujetos a análisis para detectar anticuerpos anti-natalizumab cada 12 semanas. No se detectaron niveles bajos a moderados de anticuerpos anti natalizumab en los análisis utilizados. Aproximadamente el 9 % de los pacientes que recibían TYSABRI desarrollaron anticuerpos detectables al menos una vez durante el tratamiento.

Aproximadamente el 6 % de los pacientes presentaron resultados positivos de anticuerpos en más de una ocasión. Aproximadamente el 82 % de los pacientes que presentaron resultados positivos de anticuerpos de forma persistente habían desarrollado anticuerpos detectables a las 12 semanas o antes. Los anticuerpos anti-natalizumab fueron neutralizantes in vitro.

La presencia de anticuerpos anti-natalizumab estuvo relacionada con una reducción en los niveles de serología de natalizumab. En el estudio MS1, la concentración de serología de natalizumab a la semana 12 pre-infusión promedio en pacientes con resultados negativos de anticuerpos fue 15 mcg/ml comparado con 1.3 mcg/ml en pacientes con resultados positivos de anticuerpos. Un resultado positivo persistente de anticuerpos resultó en una disminución sustancial de la eficacia de TYSABRI. El riesgo de discapacidad mayor y el índice anualizado de recaídas fueron similares en pacientes tratados con TYSABRI con resultados persistentes positivos de anticuerpos y los pacientes que recibieron placebo. Se observó un fenómeno similar en el estudio MS2.

Las reacciones relacionadas con la infusión que estuvieron más frecuentemente relacionadas con resultados persistentes positivos de anticuerpos incluyeron urticaria, escalofríos, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, enrojecimiento de la piel, mareos, prurito, temblores, sensación de frío, y pirexia. Las reacciones adversas adicionales más comunes en pacientes con resultados persistentemente positivos de anticuerpos incluyen mialgia, hipertensión, disnea, ansiedad y taquicardia.

Los pacientes en los estudios de EC [ver *Estudios Clínicos (14.2)*] fueron primero sujetos a análisis de detección de anticuerpos en la semana 12, y en una proporción importante de pacientes, fue la única

prueba que se realizó teniendo en cuenta la duración de 12 semanas de los estudios controlados de placebo. Se observó que aproximadamente el 10 % de los pacientes tenían anticuerpos anti-natalizumab en al menos una ocasión. El cinco por ciento (5 %) de los pacientes presentaron resultados positivos de anticuerpos en más de una ocasión. La presencia persistente de anticuerpos resultó en una eficacia menor y en un aumento de reacciones relacionadas con la infusión con síntomas que incluyen urticaria, prurito, náuseas, enrojecimiento de la piel, y disnea.

Se desconoce la inmunogenicidad a largo plazo de TYSABRI y los efectos de los niveles bajos a moderados de anticuerpos anti natalizumab [ver *Advertencias y Precauciones (5.5)* y *Reacciones Adversas (6.1)*].

### **6.3 Experiencia poscomercialización**

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de TYSABRI. Debido a que estas reacciones se informan de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos sanguíneos: Anemia hemolítica, trombocitopenia (incluida la púrpura trombocitopénica inmune).

## **7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

Debido al potencial de aumento del riesgo de LMP y otras infecciones, los pacientes con enfermedad de Crohn que reciben TYSABRI no deben ser tratados con inmunosupresores concomitantes (por ejemplo, 6-mercaptopurina, azatioprina, ciclosporina o el metotrexato) o inhibidores de TNF- $\alpha$  y los corticosteroides deben ser reducidos gradualmente en los pacientes con enfermedad de Crohn que usan corticosteroides de forma crónica, al iniciar la terapia con TYSABRI [ver *Indicaciones y Uso (1.2)* y *Advertencias y Precauciones (5.1, 5.6)*]. Generalmente, los pacientes con EM que reciben un tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador crónico no deben ser tratados con TYSABRI [ver *Indicaciones y Uso (1.1)* y *Advertencias y Precauciones (5.1, 5.6)*].

## **8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen de Riesgos

No existen datos suficientes sobre los riesgos de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo u otros resultados maternos adversos relacionados con el uso de TYSABRI en mujeres embarazadas. Se informaron resultados adversos fetales de trombocitopenia neonatal, en ocasiones asociados con anemia (ver Consideraciones clínicas). En estudios en animales, la administración de natalizumab durante el embarazo produce efectos inmunológicos y hematológicos fetales en monos con dosis similares a la dosis humana y reduce la supervivencia de la descendencia en conejillos de Indias con dosis mayores que la dosis humana. Estas dosis no fueron tóxicas para la madre, pero produjeron los efectos farmacológicos esperados en animales maternos [ver *Datos*].

En la población general de EE. UU., el riesgo de antecedentes estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 %-4 % y del 15 %-20 %,

respectivamente. Se desconoce el riesgo de antecedentes de defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada.

### Consideraciones clínicas

#### *Reacciones adversas en el feto o recién nacido*

Se informaron casos de trombocitopenia neonatal, a veces asociada con anemia, en bebés cuyas madres estuvieron expuestas a TYSABRI durante el embarazo en el ámbito posterior a la comercialización [ver *Advertencias y precauciones (5.8)*]. Por lo tanto, se debe obtener un hemograma completo en los bebés recién nacidos que estuvieron expuestos a TYSABRI en el útero.

### Datos

#### *Datos obtenidos en estudios en animales*

En estudios de toxicidad del desarrollo realizados en conejillos de Indias y monos, con dosis de natalizumab de hasta 30 mg/kg (7 veces la dosis humana recomendada basada en el peso corporal [mg/kg]), la transferencia transplacentaria y la exposición intrauterina del embrión/feto se demostró en ambas especies.

En un estudio en el cual se administró natalizumab (0, 3, 10 o 30 mg/kg) a conejillos de Indias gestantes por infusión intravenosa (IV) en días alternos a lo largo de la organogénesis (días de gestación [DG] 4-30), no se observaron efectos en el desarrollo embriofetal.

Cuando monos gestantes recibieron natalizumab (0, 3, 10 o 30 mg/kg) por infusión IV en días alternos a lo largo de la organogénesis (DG 20-70), los niveles séricos en fetos en el momento del parto fueron aproximadamente un 35 % de los niveles de natalizumab en el suero materno. No hubo efectos sobre el desarrollo embriofetal; sin embargo, se observaron cambios inmunológicos y hematológicos relacionados con natalizumab en los fetos en las dos dosis más altas. Estos cambios incluyeron disminuciones en los linfocitos (CD3+ y CD20+), cambios en los porcentajes de subpoblación de linfocitos, anemia leve, recuento plaquetario reducido, aumento del peso del bazo y peso reducido del hígado y del timo asociados con hematopoyesis extramedular esplénica aumentada, atrofia tímica y disminución de la hematopoyesis hepática.

En un estudio en el que los monos fueron expuestos a natalizumab durante el embarazo (infusión IV de 30 mg/kg) en días alternos de DG20 a DG70 o DG20 al término del embarazo, los abortos se incrementaron aproximadamente al doble en comparación con los grupos de control. En las crías nacidas de madres que recibieron natalizumab en días alternos desde DG20 hasta el momento del parto, también se observaron efectos hematológicos (disminución de los recuentos de linfocitos y plaquetas). Estos efectos se revirtieron al eliminar natalizumab. No había evidencia de anemia en estas crías. Las crías expuestas en el útero y durante la lactancia tuvieron una respuesta inmunitaria normal al ataque con un antígeno dependiente de linfocitos T.

En un estudio en el que los conejillos de Indias gestantes fueron expuestos a natalizumab (30 mg/kg IV) en fechas alternas durante los días de gestación 30 a 64, se observó una reducción en la supervivencia de las crías.

## **8.2 Lactancia**

### Resumen de Riesgos

Natalizumab se ha detectado en la leche humana. No existen datos sobre los efectos de esta exposición en el bebé lactante o los efectos del medicamento en la producción de leche.

Los beneficios en el desarrollo y la salud proporcionados por la lactancia deben ser considerados, junto con

la necesidad clínica de la madre de recibir tratamiento con TYSABRI así como los efectos adversos potenciales en el bebé lactante ocasionados por TYSABRI o de la condición materna subyacente.

## **8.4 Uso pediátrico**

No se han establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con esclerosis múltiple o enfermedad de Crohn menores de 18 años. TYSABRI no está indicado para su uso en pacientes pediátricos.

## **8.5 Uso geriátrico**

Los ensayos clínicos realizados con TYSABRI no incluyeron el número suficiente de pacientes de 65 años y mayores para determinar si responden de forma diferente de los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y jóvenes.

## **10. SOBREDOSIS**

No se ha evaluado adecuadamente la seguridad en dosis superiores a 300 mg. La cantidad máxima de TYSABRI que puede administrarse de forma segura no ha sido determinada.

## **11. DESCRIPCIÓN**

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal IgG4k humanizado recombinante producido en células de mieloma murinas. Natalizumab contiene regiones estructurales humanas y las regiones determinantes de la complementariedad de un anticuerpo murino que se une a la integrina alfa-4. El peso molecular de natalizumab es de 149 kilodaltons.

TYSABRI (natalizumab) inyección se suministra en forma de solución estéril, incolora, de transparente a ligeramente opalescente para su infusión intravenosa. Cada 15 ml de solución contiene 300 mg de natalizumab; cloruro de sodio, USP (123 mg); Sodio fosfato, monobásico, monohidratado, USP (17 mg); sodio fosfato, dibásico, heptahidratado, USP (7.24 mg); polisorbato 80, USP/NF (3 mg), en agua para inyección, USP a un pH de 6.1.

## **12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **12.1 Mecanismo de acción**

Natalizumab se une a la subunidad alfa-4 de las integrinas alfa-4-beta-1 y alfa-4-beta-7 expresadas en la superficie de todos los leucocitos excepto los neutrófilos e inhibe la adhesión mediada por alfa-4 de los leucocitos a su(s) contra-receptor(es). Los receptores para la familia de integrinas alfa-4 incluyen la molécula-1 de adhesión celular vascular (VCAM-1), que se expresa en el endotelio vascular activado, y la molécula-1 de adhesión celular adreína de la mucosa (MAdCAM-1) presente en las células endoteliales vasculares del tracto gastrointestinal. La alteración de estas interacciones moleculares evita la migración de los leucocitos a través del endotelio hacia el tejido parenquimatoso inflamado. *In vitro*, los anticuerpos anti-alfa-4-integrina también bloquean la unión celular mediada por alfa-4 a ligandos tales como osteopontina y un dominio de fibronectina empalmado alternativamente, que conecta el segmento-1 (CS-1). *In vivo*, el natalizumab puede actuar además para inhibir la interacción de los leucocitos que expresan alfa-4 con su(s) ligando(s) en la

matriz extracelular y en las células parenquimatosas, inhibiendo así el reclutamiento adicional y la actividad inflamatoria de las células inmunes activadas.

Los mecanismos específicos por los cuales TYSABRI ejerce sus efectos en la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn no se han definido completamente.

En la esclerosis múltiple, se cree que las lesiones ocurren cuando las células inflamatorias activadas, incluidos los linfocitos T, cruzan la barrera hematoencefálica (BBB, por sus siglas en inglés). La migración de leucocitos a través de la BBB implica la interacción entre las moléculas de adhesión en las células inflamatorias y sus contra receptores presentes en las células endoteliales de la pared del vaso. El efecto clínico del natalizumab en la esclerosis múltiple puede ser secundario al bloqueo de la interacción molecular de la integrina alfa-4-beta-1-expresada por células inflamatorias con VCAM-1 en células endoteliales vasculares, y con CS-1 y/u osteopontina expresada por células parenquimatosas en el cerebro. Los datos de un modelo animal de la encefalitis autoinmune experimental de la esclerosis múltiple demuestran la reducción de la migración de leucocitos en el parénquima cerebral y la reducción de la formación de placa detectada por resonancia magnética (RM) después de la administración repetida de natalizumab. La importancia clínica de estos datos obtenidos de pruebas en animales se desconoce.

En la enfermedad de Crohn, la interacción de la integrina alfa-4-beta-7 con el receptor endotelial MAdCAM-1 ha sido implicada como un importante contribuyente a la inflamación crónica, lo cual es un sello distintivo de la enfermedad. MAdCAM-1 se expresa principalmente en las células endoteliales del intestino y juega un papel fundamental en la orientación de los linfocitos T al tejido linfático intestinal que se encuentra en los parches de Peyer. Se ha encontrado que la expresión de MAdCAM-1 aumenta en los sitios activos de inflamación en pacientes con EC, lo que sugiere que puede desempeñar un papel en el reclutamiento de leucocitos en la mucosa y contribuir a la respuesta inflamatoria característica de la EC. El efecto clínico del natalizumab en la EC puede, por lo tanto, ser secundario al bloqueo de la interacción molecular del receptor alfa-4-beta-7-integrina con MAdCAM-1 expresado en el endotelio venular en focos inflamatorios. Se ha encontrado que la expresión de VCAM-1 está regulada positivamente en células endoteliales del colon en un modelo de ratón de IBD y parece desempeñar un papel en el reclutamiento de leucocitos en los sitios de inflamación. El papel de VCAM-1 en CD, sin embargo, no está claro.

## 12.2 Farmacodinámica

La administración de TYSABRI aumenta el número de leucocitos circulantes (incluidos linfocitos, monocitos, basófilos y eosinófilos) debido a la inhibición de la transmigración fuera del espacio vascular. TYSABRI no afecta el recuento absoluto de neutrófilos circulantes [*ver Advertencias y Precauciones (5.7)*].

## 12.3 Farmacocinética

### Pacientes con Esclerosis Múltiple (EM):

En pacientes con EM, después de la administración intravenosa repetida de una dosis de 300 mg de TYSABRI, la concentración sérica máxima media  $\pm$  SD observada fue de  $110 \pm 52$  mcg/ml. La media de las concentraciones mínimas en estado estacionario varió de 23 mcg/ml a 29 mcg/ml. El tiempo observado para el estado estable fue de aproximadamente 24 semanas después de cada cuatro semanas de dosificación. La media  $\pm$  SD de vida media, el volumen de distribución y el aclaramiento de natalizumab fueron de  $11 \pm 4$  días,  $5.7 \pm 1.9$  L y  $16 \pm 5$  ml/hora, respectivamente.

Los efectos de las covariables, como el peso corporal, la edad, el sexo y la presencia de anticuerpos anti-natalizumab en la farmacocinética del natalizumab se investigaron en un estudio de farmacocinética

poblacional (n = 2195). El aclaramiento de natalizumab aumentó con el peso corporal de una manera menos que proporcional, de modo que un aumento del 43 % en el peso corporal dio como resultado un aumento del 32 % en el aclaramiento. La presencia de anticuerpos anti-natalizumab persistentes aumentó el aclaramiento de natalizumab aproximadamente 3 veces [ver *Reacciones Adversas* (6.2)].

#### Pacientes con Enfermedad de Crohn (EC):

En pacientes con EC, después de la administración intravenosa repetida de una dosis de 300 mg de TYSABRI, la concentración sérica media máxima observada de  $\pm$  SD fue de  $101 \pm 34$  mcg/ml. La media de la concentración mínima promedio en estado estacionario de  $\pm$  SD fue  $10 \pm 9$  mcg/ml. El tiempo estimado para el estado estable fue aproximadamente de 16 a 24 semanas después de cada cuatro semanas de dosificación. La media SD  $\pm$  vida media, el volumen de distribución y el aclaramiento de natalizumab fueron de  $10 \pm 7$  días,  $5.2 \pm 2.8$  L y  $22 \pm 22$  ml/hora, respectivamente.

Los efectos del peso corporal total, la edad, el sexo, la raza, la hematología seleccionada y las medidas químicas séricas, los medicamentos administrados conjuntamente (infiximab, inmunosupresores o esteroides) y la presencia de anticuerpos anti-natalizumab se investigaron en un análisis farmacocinético poblacional (n = 1156). Se observó que la presencia de anticuerpos anti-natalizumab aumenta el aclaramiento de natalizumab [ver *Reacciones Adversas* (6.2)].

No se ha estudiado la farmacocinética de natalizumab en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

## **13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad**

No se observaron efectos clastogénicos o mutagénicos de natalizumab en la prueba de Ames o en el ensayo de aberración cromosómica in vitro en linfocitos humanos. Natalizumab no mostró efectos en los ensayos in vitro de la proliferación/citotoxicidad de la línea tumoral humana positiva a la integrina alfa-4. Los modelos de trasplante de xenoinjerto en ratones SCID y desnudos con dos líneas de tumor humano positivas a la integrina alfa-4 (leucemia, melanoma) no demostraron aumento en las tasas de crecimiento tumoral o metástasis como resultado del tratamiento con natalizumab.

No se observaron efectos sobre la fertilidad en conejillos de Indias machos administrados con natalizumab (0, 3, 10 o 30 mg/kg) por infusión intravenosa (IV) en días alternos desde 28 días antes y durante el apareamiento (con hembras no tratadas). La dosis más alta probada es 6 veces la dosis humana recomendada (RHD) (300 mg) en base al peso corporal (mg/kg).

En un estudio separado en conejillos de Indias hembra (apareados con machos no tratados), natalizumab (0, 3, 10 o 30 mg/kg), administrado por infusión IV en días alternos desde el día de gestación (DG) 30 del primer embarazo a través de DG 30 del segundo embarazo, resultó en una disminución en la tasa de embarazo y el número de implantes a 30 mg/kg. (Se evaluaron los parámetros de fertilidad para el segundo embarazo). La dosis sin efecto para los efectos sobre la fertilidad femenina (10 mg/kg) es 2 veces la RHD basado en el peso corporal.

## **14. ESTUDIOS CLÍNICOS**

### **14.1 Esclerosis Múltiple**

TYSABRI se evaluó en dos ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con esclerosis múltiple. Ambos estudios reclutaron pacientes que experimentaron al menos una recaída clínica durante el año anterior y tuvieron una puntuación de la Escala de Estado de Discapacidad Expandida Kurtzke (EDSS) entre 0 y 5.0. Los resultados para cada estudio se muestran en la [Tabla 5](#) y la [Tabla 6](#). La media de tiempo en el medicamento de estudio fue de 120 semanas en cada estudio. En ambos estudios, las evaluaciones neurológicas se realizaron cada 12 semanas y en momentos de sospecha de recaída. Las evaluaciones de imágenes de resonancia magnética para T1 realizadas con gadolinio (Gd) -realizando lesiones y lesiones T2-hiperintensas se realizaron anualmente.

El estudio MS1 incluyó pacientes que no habían recibido ningún interferón beta o acetato de glatiramer durante al menos los 6 meses previos; aproximadamente el 94 % nunca había sido tratado con estos agentes. La edad media de los pacientes fue de 37 años, y la media de la duración de la enfermedad, de 5 años. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir TYSABRI 300 mg por infusión intravenosa (n = 627) o placebo (n = 315) cada 4 semanas hasta 28 meses (30 infusiones).

El Estudio MS2 incluyó a pacientes que habían experimentado una o más recaídas mientras estaban en tratamiento con AVONEX® (Interferón beta-1a) 30 mcg por vía intramuscular (IM) una vez a la semana durante el año anterior al ingreso al estudio. La edad media fue de 39 años, con una duración de la enfermedad media de 7 años. Los pacientes fueron aleatorizados de forma pareja para recibir 300 mg de TYSABRI (n = 589) o placebo (n = 582) cada 4 semanas hasta 28 meses (30 infusiones). Todos los pacientes continuaron recibiendo AVONEX 30 mcg IM una vez por semana. La eficacia de TYSABRI solamente no se comparó con la eficacia de TYSABRI más AVONEX.

El criterio de valoración primario a los 2 años fue el tiempo hasta el inicio del aumento sostenido de la discapacidad, definido como un aumento de al menos 1 punto en el EDSS desde EDSS inicial  $\geq 1.0$  que se mantuvo durante 12 semanas, o al menos un aumento de 1.5 puntos en el EDSS desde la línea basal EDSS = 0 que se mantuvo durante 12 semanas. El tiempo hasta el inicio del aumento sostenido de la discapacidad fue más prolongado en los pacientes tratados con TYSABRI que en los pacientes tratados con placebo en los estudios MS1 ([Figura 1](#)) y MS2. La proporción de pacientes con mayor discapacidad y el índice anualizado de recaídas también fue menor en los pacientes tratados con TYSABRI que en los pacientes tratados con placebo en los estudios MS1 y MS2 ([Tabla 5](#) y [Tabla 6](#)).

**Tabla 5: Criterios de valoración clínicos y de resonancia magnética RM en el estudio MS1 (estudio de monoterapia) a los 2 años**

	<b>TYSABRI n = 627</b>	<b>Placebo n = 315</b>
<b>CRITERIOS DE VALORACIÓN CLÍNICOS</b>		
Porcentaje de incremento sostenido en la discapacidad	17 %	29 %
Reducción del Riesgo Relativo	42 % (IC del 95 %: 23 %, 57 %)	
Índice anualizado de recaídas	0.22	0.67
Reducción relativa (porcentaje)	67 %	
Porcentaje de pacientes que permanecen libres de recaída	67 %	41 %

**CRITERIOS DE VALORACIÓN DE RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)**

Lesiones hiperintensas T2 nuevas o recientemente aumentadas de tamaño		
Promedio	0.0	5.0
Porcentaje de pacientes con*:		
0 lesiones	57 %	15 %
1 lesión	17 %	10 %
2 lesiones	8 %	8 %
3 o más lesiones	18 %	68 %
Lesiones realizadas con Gd		
Promedio	0.0	0.0
Porcentaje de pacientes con:		
0 lesiones	97 %	72 %
1 lesión	2 %	12 %
2 o más lesiones	1 %	16 %

Todos los análisis se realizaron utilizando un procedimiento de intención de tratar. Para cada criterio de valoración,  $p < 0.001$ . Determinación de los valores de  $p$ : aumento de la discapacidad según el modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado para la EDSS inicial y la edad; tasa de recaídas mediante ajuste de regresión de Poisson para la tasa basal de recaídas, EDSS, presencia de lesiones con realce de Gd, edad; porcentaje libre de recaídas mediante regresión logística ajustando la tasa basal de recaídas; y número de lesión por regresión logística ordinal ajustando para el número de lesión basal.

El índice anualizado de recaídas se calcula como el número de recaídas para cada sujeto dividido por el número de años seguidos en el estudio para ese sujeto. El valor reportado es el promedio a través de todos los sujetos.

\*Los valores no suman 100 % debido al redondeo.



**Tabla 6: Criterios de valoración clínicos y de RM en el estudio MS2 (estudio complementario) a los 2 años**

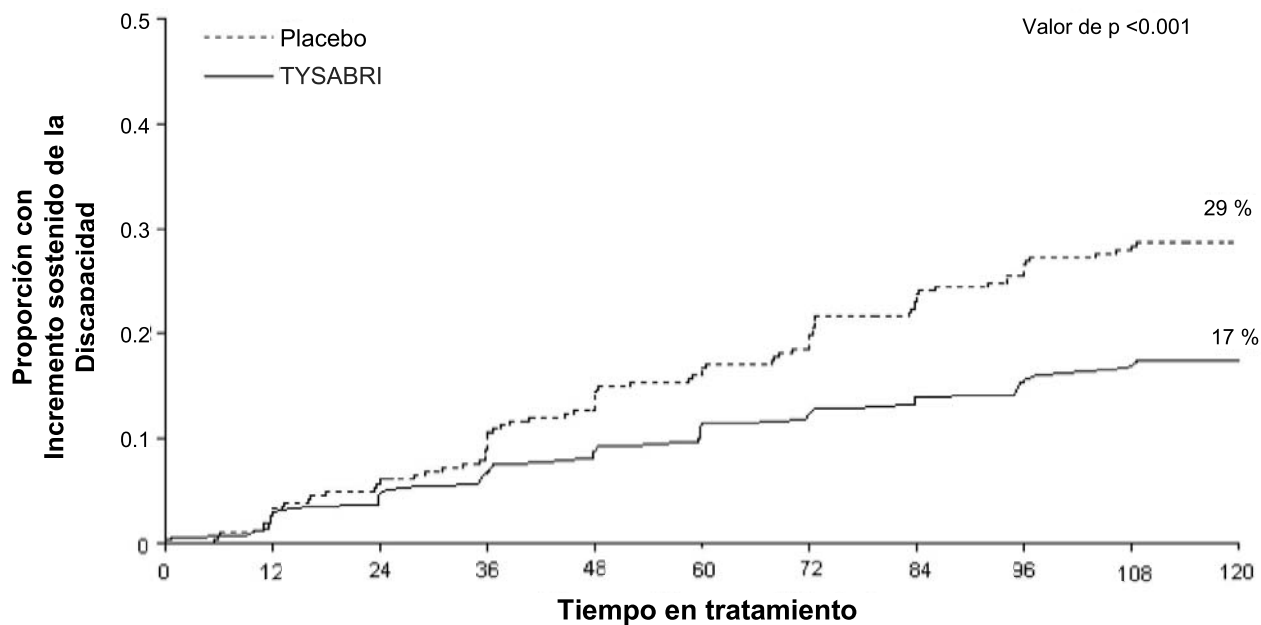
	<b>TYSABRI más AVONEX n = 589</b>	<b>Placebo más AVONEX n = 582</b>
<b>CRITERIOS DE VALORACIÓN CLÍNICOS</b>		
Porcentaje de incremento sostenido en la discapacidad	23 %	29 %
Reducción del Riesgo Relativo	24 % (IC del 95 %: 4 %, 39 %)	
Índice anualizado de recaídas	0.33	0.75
Reducción relativa (porcentaje)	56 %	
Porcentaje de pacientes que permanecen libres de recaída	54 %	32 %
<b>CRITERIOS DE VALORACIÓN DE RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)</b>		
Lesiones hiperintensas T2 nuevas o recientemente aumentadas de tamaño		
Promedio	0.0	3.0
Porcentaje de pacientes con*:		
0 lesiones	67 %	30 %
1 lesión	13 %	9 %
2 lesiones	7 %	10 %
3 o más lesiones	14 %	50 %
Lesiones realizadas con Gd		
Promedio	0.0	0.0
Porcentaje de pacientes con*:		
0 lesiones	96 %	75 %
1 lesión	2 %	12 %
2 o más lesiones	1 %	14 %

Todos los análisis se realizaron utilizando un procedimiento de intención de tratar. Para la acumulación de discapacidad:  $p = 0.024$ ; para todos los otros criterios de valoración,  $p < 0.001$ . Determinación de los valores de  $p$ : aumento de la discapacidad según el modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado para la EDSS basal; tasa de recaídas mediante ajuste de regresión de Poisson para la tasa basal de recaídas, EDSS, presencia de lesiones con realce de Gd, edad; porcentaje libre de recaídas mediante regresión logística ajustando el índice basal de recaídas; y número de lesiones por regresión logística ordinal ajustando para el número basal de lesiones.

El índice de recaídas se calcula como el número de recaídas para cada sujeto dividido por el número de años seguidos en el estudio para ese sujeto. El valor reportado es el promedio a través de todos los sujetos.

\*Los valores no suman 100 % debido al redondeo.

**Figura 1: Tiempo para aumento de la discapacidad sostenido durante 12 semanas en Estudio MS1**



## 14.2 Enfermedad de Crohn

La seguridad y eficacia de TYSABRI se evaluaron en tres ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en 1414 pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada a grave (Índice de actividad de la enfermedad de Crohn [CDAI]  $\geq 220$  y  $\leq 450$ ) [ver Referencias (15)]. No se permitieron inhibidores de TNF- $\alpha$  concomitantes. Se permitieron dosis estables concomitantes de aminosalicilatos, corticosteroides y/o inmunosupresores (por ejemplo, 6-mercaptopurina, azatioprina o metotrexato) y el 89 % de los pacientes continuaron recibiendo al menos uno de estos medicamentos. Aunque estuvo permitido en los ensayos clínicos, no se recomienda el tratamiento combinado con inmunosupresores [ver Indicaciones y Uso (1.2)]. En general, aproximadamente dos tercios de los pacientes no estaban usando inmunosupresores concomitantes, y aproximadamente un tercio de los pacientes no usaban inmunosupresores concomitantes ni corticosteroides concomitantes.

La inducción de la respuesta clínica (definida como una disminución  $\geq 70$  puntos en CDAI desde el inicio) se evaluó en dos estudios. En el estudio CD1, 896 pacientes fueron asignados aleatoriamente 4:1 para recibir tres infusiones mensuales de 300 mg de TYSABRI o placebo. Los resultados clínicos se evaluaron en la semana 10, y se consideró que los pacientes con información incompleta no tenían una respuesta clínica. En la semana 10, el 56 % de los 717 pacientes que recibieron TYSABRI respondieron en comparación con el 49 % de los 179 pacientes que recibieron placebo (efecto del tratamiento: 7 %; intervalo de confianza (IC) del 95 %: [-1 %, 16 %];  $p = 0.067$ ). En un análisis *post hoc* del subconjunto de 653 pacientes con proteína C reactiva (PCR) inicial elevada, indicativa de inflamación activa, el 57 % de los pacientes con TYSABRI respondieron en comparación con el 45 % de los que recibieron placebo (efecto del tratamiento: 12 %; IC del 95 %: [3 %, 22 %]; valor de  $p$  nominal = 0.01).

En el segundo ensayo de inducción, Estudio CD2, solo se estudiaron pacientes con proteína C-reactiva sérica elevada (PCR). Un total de 509 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir tres infusiones mensuales de 300 mg de TYSABRI o placebo. En el estudio CD2, a diferencia del estudio CD1, se requirió que la respuesta clínica y la remisión clínica (definida como puntaje CDAI <150) se cumplieran tanto en la semana 8 como en la 12, en lugar de en un único punto temporal; los pacientes con información incompleta se consideraron sin respuesta ([Tabla 7](#)).

**Tabla 7: Inducción de la respuesta clínica y la remisión clínica en el estudio CD2**

	<b>TYSABRI n = 259</b>	<b>Placebo n = 250</b>	<b>Diferencia en el tratamiento (IC del 95 %)</b>
<b>Respuesta clínica en:</b>			
Semana 8	56 %	40 %	16 % (8 %, 26 %)
Semana 12	60 %	44%	16 % (7 %, 25 %)
Ambas semanas 8 y 12*	48 %	32 %	16 % (7 %, 24 %)
<b>Remisión Clínica a:</b>			
Semana 8	32 %	21 %	11 % (3 %, 19 %)
Semana 12	37 %	25 %	12 % (4 %, 21 %)
Semanas 8 y 12*	26 %	16 %	10 % (3 %, 18 %)

\*p <0.005

La respuesta se define como una reducción de  $\geq 70$  puntos en la puntuación CDAI desde el inicio.

La remisión se define como un CDAI <150.

En los estudios CD1 y CD2, para subgrupos definidos por uso previo de, o por respuesta inadecuada a terapias anteriores (es decir, corticosteroides, inmunosupresores e inhibidores de TNF- $\alpha$ ), el efecto del tratamiento fue generalmente similar al observado en toda la población de estudio. En el subgrupo de pacientes que no tomaban inmunosupresores concomitantes ni corticosteroides concomitantes, el efecto del tratamiento fue en general similar al observado en toda la población de estudio. Los pacientes con respuesta inadecuada a los inhibidores de TNF- $\alpha$  parecían tener una respuesta clínica más baja y una remisión clínica más baja en los grupos de tratamiento y placebo. Para los pacientes en el estudio CD2 con una respuesta inadecuada al tratamiento previo con inhibidores de TNF- $\alpha$ , se observó respuesta clínica tanto en la semana 8 como en la 12 en un 38 % de los individuos aleatorizados a TYSABRI, y la remisión clínica en ambas semanas 8 y 12 se observó en el 17 %.

La terapia de mantenimiento fue evaluada en Estudio CD3. En este estudio, 331 pacientes del estudio CD1 que habían tenido una respuesta clínica a TYSABRI en las semanas 10 y 12 fueron aleatorizados nuevamente 1:1 al tratamiento con infusiones mensuales continuas de 300 mg de TYSABRI o placebo.

El mantenimiento de la respuesta se evaluó por la proporción de pacientes que no perdieron la respuesta clínica en ninguna visita de estudio durante 6 y 12 meses adicionales de tratamiento (es decir, mes 9 y mes 15 después del tratamiento inicial con TYSABRI). El estudio también evaluó la proporción de pacientes que no perdieron la remisión clínica en ninguna visita de estudio dentro del subconjunto de aquellos que estaban en remisión al ingresar al estudio. Requerir el mantenimiento de la respuesta o remisión en cada visita, en lugar de únicamente al mes 9 o mes 15, puede resultar en menores proporciones que cumplan con los criterios de valoración, y podrían causar que la comparación de estos resultados con los de otros productos utilizados para tratar la enfermedad de Crohn sea errónea ([Tabla 8](#)).

**Tabla 8: Mantenimiento de respuesta clínica y remisión en Estudio CD3**

	<b>TYSABRI</b>	<b>Placebo</b>	<b>Diferencia en el tratamiento (IC del 95 %)</b>
	<b>n = 164</b>	<b>n = 167</b>	
Respuesta clínica hasta:			
Mes 9*	61 %	29 %	32 % (21 %, 43 %)
Mes 15	54 %	20 %	34 % (23 %, 44 %)
	<b>n = 128†</b>	<b>n = 118†</b>	
Remisión Clínica hasta:			
Mes 9*	45 %	26 %	19 % (6 %, 31 %)
Mes 15	40 %	15 %	25 % (13 %, 36 %)

\*p <0.005

†El número de pacientes incluidos para el análisis de "hasta" el Mes 9 y el Mes 15 incluye solo a aquellos en remisión al ingresar al Estudio CD3.

La respuesta se define como CDAI <220 y una reducción de ≥70 puntos en la puntuación de CDAI en comparación con la línea basal del Estudio CD1.

La remisión se define como un CDAI <150.

Para los subgrupos en el estudio CD3 definido por el uso previo de, o por una respuesta inadecuada a terapias anteriores (es decir, corticosteroides, inmunosupresores e inhibidores de TNF-α), el efecto del tratamiento fue generalmente similar al observado en toda la población de estudio. En el subgrupo de pacientes que no usaban inmunosupresores concomitantes ni corticosteroides concomitantes, el efecto del tratamiento fue en general similar al observado en toda la población del estudio. Los pacientes con respuesta inadecuada a los inhibidores de TNF-α parecían tener una respuesta clínica más baja y una remisión clínica más baja en los grupos de tratamiento y placebo. Para los pacientes en el estudio CD3 con una respuesta inadecuada al tratamiento previo con inhibidores de TNF-α, se observó el mantenimiento de la respuesta clínica hasta el mes 9 en el 52 % de los aleatorizados a TYSABRI, y se observó el mantenimiento de la remisión clínica hasta el mes 9 en el 30 %.

Dado el requisito de suspender los esteroides crónicos es importante tener en cuenta que en el subgrupo de pacientes (n = 65) que recibían medicación con corticosteroides al inicio del estudio, respondieron a TYSABRI en el estudio CD1 y fueron aleatorizados nuevamente a TYSABRI en el estudio CD3, aproximadamente dos tercios pudieron suspender los esteroides dentro de las 10 semanas posteriores al inicio de la reducción de esteroides.

## 15. REFERENCIAS

- Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F: Development of a Crohn's Disease Activity Index, National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70(3): 439-444.

## 16. SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

La inyección de TYSABRI (natalizumab), una solución estéril, sin conservantes, incolora y clara a ligeramente opalescente para dilución previa a la infusión intravenosa, se suministra en un vial de dosis única de 300 mg/15 ml (20 mg/ml) por caja (NDC 64406-008-01).

TYSABRI está disponible solo a través de centros de infusión registrados que participan en el Programa de Prescripción TOUCH®. Para localizar estos centros de infusión, póngase en contacto con Biogen al 1-800-456-2255.

Los viales de dosis única de TYSABRI se deben refrigerar entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F). No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en la caja de cartón y etiqueta del vial. NO AGITAR NI CONGELAR. Proteger de la luz.

Almacene la solución de TYSABRI diluida refrigerada a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) [ver *Dosificación y Forma de Administración (2.3)*].

## **17. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES**

Recomiende al paciente que lea la ficha técnica del paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

### Información de Asesoramiento General

Aconseje a los pacientes que entiendan los riesgos y beneficios de TYSABRI antes de que se recete una prescripción inicial. El paciente puede ser educado por el prescriptor inscrito o un proveedor de atención médica bajo la dirección del prescriptor. INDICARLE A LOS PACIENTES QUE USAN TYSABRI LO SIGUIENTE:

- Leer la Guía del Medicamento antes de comenzar con TYSABRI y antes de cada infusión de TYSABRI.
- Informar inmediatamente a su prescriptor sobre cualquier síntoma nuevo o que empeore de forma continua o que continúe durante varios días [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*].
- Informar a todos sus médicos que están recibiendo un tratamiento con TYSABRI.
- Planificar para ver a su prescriptor tres meses después de la primera infusión, seis meses después de la primera infusión, cada seis meses a partir de entonces, y durante al menos seis meses después de suspender TYSABRI.

### Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

Informar a los pacientes que se ha producido Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) en pacientes que recibieron TYSABRI. Indique al paciente la importancia de ponerse en contacto con su médico si desarrollara cualquier síntoma que sugiera LMP. Indique al paciente que los síntomas típicos asociados con LMP son diversos, progresan de días a semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios de personalidad. Indique al paciente que la progresión de los déficits generalmente conduce a la muerte o discapacidad grave durante semanas o meses.

Indique a los pacientes que continúen estando alertas por si hubiera nuevas señales y síntomas sugestivos de LMP durante aproximadamente 6 meses después de la interrupción de TYSABRI [ver *Advertencias y Precauciones (5.1)*].

### Programa de Prescripción TYSABRI TOUCH®

Informe al paciente que TYSABRI solo está disponible a través de un programa restringido llamado Programa

de Prescripción TOUCH®. Informe al paciente de los requisitos siguientes:

Los pacientes deben leer la Guía del Medicamento y firmar el Formulario de Inscripción del Paciente. Informe a los pacientes que TYSABRI solo está disponible en farmacias certificadas y centros de infusión que participan en el programa [ver *Advertencias y Precauciones* (5.2)].

#### Infecciones por Herpes

Informe a los pacientes que TYSABRI aumenta el riesgo de desarrollar encefalitis y meningitis, que podrían ser mortales, y necrosis retiniana aguda, que podría provocar ceguera, causadas por la familia de virus del herpes (por ejemplo, virus del herpes simple y varicela zóster). Indique a los pacientes que informen de inmediato cualquier posible síntoma de encefalitis y meningitis (como fiebre, dolor de cabeza y confusión) o necrosis retiniana aguda (como disminución de la agudeza visual, enrojecimiento o dolor ocular) [ver *Advertencias y Precauciones* (5.3)].

#### Hepatotoxicidad

Informe a los pacientes que TYSABRI puede causar daño hepático. Indique a los pacientes tratados con TYSABRI que informen con prontitud cualquier síntoma que pueda indicar daño hepático, como cansancio, anorexia, malestar abdominal superior derecho, orina oscura o ictericia [ver *Advertencias y Precauciones* (5.4)].

#### Reacciones de hipersensibilidad

Indique a los pacientes que informen inmediatamente si experimentan síntomas compatibles con una reacción de hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria con o sin síntomas asociados) durante o después de una infusión de TYSABRI [ver *Advertencias y Precauciones* (5.5)].

#### Inmunosupresión/Infecciones

Informe a los pacientes que TYSABRI puede disminuir la capacidad del sistema inmunitario para combatir infecciones. Indique al paciente la importancia de ponerse en contacto con su médico si desarrollara algún síntoma de infección [ver *Advertencias y Precauciones* (5.6)].

#### Trombocitopenia

Informe a los pacientes que TYSABRI podría causar un recuento bajo de plaquetas, lo que puede ocasionar sangrado grave que podría ser mortal. Indique a los pacientes que informen cualquier síntoma que podría indicar trombocitopenia, como fácil aparición de moretones, sangrado prolongado por cortes, Petequias, períodos menstruales abundantes anormales o un nuevo sangrado de la nariz o las encías [consulte *Advertencias y Precauciones* (5.8)].

#### Embarazo

Indique a las pacientes que si quedan embarazadas o planifican quedar embarazadas mientras reciben TYSABRI deben informar a su proveedor de atención médica [ver *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

I61061-30

TYSABRI (natalizumab)

Fabricado por:  
Biogen Inc.  
Cambridge, MA 02142 EE. UU.

Licencia de los EE. UU. n.º 1697

© 2015-2023 Biogen Inc. Todos los derechos reservados.

Números de patentes en los EE. UU.: 5,840,299; 6,602,503

**GUÍA DEL MEDICAMENTO**  
**TYSABRI®**  
(natalizumab)  
inyección, para uso intravenoso

Lee esta Guía del Medicamento antes de comenzar tu tratamiento con TYSABRI y antes de recibir cada dosis. Podría haber información nueva. Esta Guía del Medicamento no tiene como fin reemplazar las consultas con tu médico sobre tu afección médica o tu tratamiento.

**¿Qué es lo más importante que debo saber acerca de TYSABRI?**

- **TYSABRI aumenta tu probabilidad (riesgo) de contraer una infección en el cerebro poco común que generalmente conduce a la muerte o a una discapacidad grave. Esta infección se denomina Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Si llegara a manifestarse la LMP, generalmente ocurre en personas cuyos sistemas inmunitarios están debilitados.**
  - **No existe tratamiento, prevención ni cura conocidos para la LMP.**
  - **Tu probabilidad de contraer LMP puede ser mayor si también estás recibiendo tratamiento con otros medicamentos que pueden debilitar tu sistema inmunitario, incluyendo otros tratamientos para la Esclerosis Múltiple (EM) y la Enfermedad de Crohn (EC). No debes usar ciertos medicamentos que puedan debilitar tu sistema inmunitario al mismo tiempo que usas TYSABRI. Incluso si usas únicamente TYSABRI para tratar tu EM o EC, aún podrías desarrollar LMP.**
  - **Tu riesgo de desarrollar LMP es mayor si:**
    - has sido infectado por el virus John Cunningham (VJC). El VJC es un virus común que es inofensivo en la mayoría de las personas, pero puede causar LMP en personas que tienen sistemas inmunitarios debilitados, como las personas que usan TYSABRI. La mayoría de las personas infectadas por el virus JC no lo saben o no presentan ningún síntoma. Esta infección generalmente ocurre en la infancia. Antes de comenzar a recibir un tratamiento con TYSABRI o durante tu tratamiento, tu médico podría hacerte un análisis de sangre para verificar si has sido infectado por el virus JC
    - has recibido un tratamiento con TYSABRI durante un período de tiempo prolongado, especialmente durante más de 2 años
    - has usado previamente ciertos medicamentos que pueden debilitar tu sistema inmunitario antes de comenzar un tratamiento con TYSABRI
- **Tu riesgo de contraer LMP es mayor si tienes los 3 factores de riesgo mencionados anteriormente. Podrían existir otros factores de riesgo de padecer LMP durante el tratamiento con TYSABRI que aún no conocemos. Tu médico deberá informarte sobre los riesgos y beneficios del tratamiento con TYSABRI, antes de que decidas comenzar un tratamiento con TYSABRI. Consulta “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TYSABRI?”**
- **Mientras recibes un tratamiento con TYSABRI y durante 6 meses después de haber suspendido tu tratamiento con TYSABRI es importante que llames a tu médico de inmediato si se presentan problemas médicos nuevos o que empeoran y que hayan durado varios días.** Estos podrían ser nuevos o repentinos, e incluyen problemas de:
  - razonamiento
  - equilibrio
  - visión
  - debilidad en 1 lado de tu cuerpo
  - fuerza
  - dificultades para usar tus brazos y piernas

Informa a todos tus médicos que estás recibiendo un tratamiento con TYSABRI.

- Debido a tu riesgo de contraer LMP mientras recibes un tratamiento con TYSABRI, TYSABRI está disponible únicamente a través de un programa de distribución con restricciones llamado Programa de Prescripción TOUCH®. Para poder recibir un tratamiento con TYSABRI, deberás hablar con tu médico, y es necesario que entiendas los riesgos y beneficios de TYSABRI, y que estés de acuerdo en cumplir con todas las instrucciones indicadas en el Programa de Prescripción TOUCH®.
- TYSABRI es únicamente:
  - recetado por los médicos inscritos en el Programa de Prescripción TOUCH®
  - administrado por un enfermero de infusión de un centro de infusión inscrito en el Programa de Prescripción TOUCH®
  - ofrecido a personas inscritas en el Programa de Prescripción TOUCH®
- **Antes de que recibas un tratamiento con TYSABRI, tu médico hará lo siguiente:**
  - te explicará de qué se trata el Programa de Prescripción TOUCH®
  - te solicitará que firmes el Formulario de Inscripción del Paciente de TOUCH®

**¿Qué es TYSABRI?**

TYSABRI es un medicamento recetado que se usa para tratar adultos con:

- Formas recurrentes de Esclerosis Múltiple, incluyendo el síndrome clínicamente aislado, la enfermedad recurrente-remitente y la enfermedad secundaria activa progresiva. TYSABRI aumenta el riesgo de LMP. Al iniciar y continuar un tratamiento con TYSABRI, es importante que consultes con tu médico si el beneficio esperado de TYSABRI es suficiente como para contrarrestar este riesgo. Consulta “¿Qué es lo más importante que debo saber acerca de TYSABRI?”



- Enfermedad de Crohn (EC) moderada a grave. TYSABRI se utiliza:
  - para reducir las señales y síntomas de la EC
  - en las personas que no hayan mejorado lo suficiente, o no pueden usar los medicamentos usuales para tratar la EC y los medicamentos llamados inhibidores de necrosis del factor tumoral (TNF, por sus siglas en inglés).
    - Se desconoce si TYSABRI es seguro y eficaz en menores de 18 años.

### ¿Quién no debería recibir un tratamiento con TYSABRI?

**No recibas un tratamiento con TYSABRI si:**

- Tienes LMP
- Eres alérgico/a al natalizumab o a cualquiera de los ingredientes en TYSABRI. Consulta el final de esta Guía del Medicamento para obtener una lista completa de los ingredientes que se encuentran en TYSABRI.

En caso de que tengas alguna de estas afecciones, habla con tu médico antes de recibir TYSABRI.

### ¿Qué debería informarle a mi médico antes de recibir cada dosis de TYSABRI? Antes de que recibas un tratamiento con TYSABRI, informa a tu médico si:

- tienes afecciones médicas que puedan debilitar tu sistema inmunitario, incluyendo:
  - infección por VIH o SIDA
  - un trasplante de órgano
  - leucemia o linfoma
  - otro tipo de afecciones que puedan debilitar tu sistema inmunitario
- tienes problemas médicos nuevos o que empeoran y que hayan durado varios días. Estos pueden ser nuevos o repentinos, y presentar problemas de:
  - razonamiento
  - visión
  - equilibrio
  - fuerza
  - debilidad en 1 lado del cuerpo
  - dificultades para usar tus brazos y piernas
- has tenido urticaria, comezón o dificultad para respirar durante o después de recibir una dosis de TYSABRI
- tienes fiebre o una infección (incluyendo herpes zóster o cualquier tipo de infección inusual y de larga duración)
- estás embarazada o planeas quedar embarazada. TYSABRI puede causar un nivel bajo de plaquetas y, en algunos casos, un nivel bajo de glóbulos rojos (anemia) en tu bebé recién nacido si recibes TYSABRI mientras estás embarazada. Se desconoce si TYSABRI puede causar defectos congénitos.
- estás amamantando o planeas hacerlo. TYSABRI puede pasar a la leche materna. Se desconoce si TYSABRI puede perjudicar a tu bebé al pasar a la leche materna. Habla con tu médico sobre la mejor manera de alimentar a tu bebé mientras recibes un tratamiento con TYSABRI.

**Informa a tu médico acerca de todos los medicamentos que estás tomando**, incluidos todos los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos herbarios. Especialmente informa a tu médico si tomas medicamentos que puedan debilitar tu sistema inmunitario. Ante la duda, consulta con tu médico.

Deberás saber cuáles son los medicamentos que tomas. Mantén una lista de tus medicamentos y muéstrasela a tu médico y a tu farmacéutico al obtener un nuevo medicamento.

### ¿Cómo se administra TYSABRI?

- TYSABRI se administra 1 vez cada 4 semanas a través de una aguja colocada en la vena (por medio de una infusión intravenosa). Cada infusión durará aproximadamente 1 hora.
- Antes de cada dosis de TYSABRI, te harán una serie de preguntas para asegurarse de que TYSABRI continúa siendo el medicamento adecuado para ti.

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TYSABRI?

**TYSABRI podría causar efectos secundarios graves, incluyendo:**

#### • Consulta “¿Qué es lo más importante que debo saber acerca de TYSABRI?”

- **Infecciones herpéticas.** TYSABRI puede aumentar el riesgo de contraer una infección del cerebro o de la cubierta del cerebro y médula espinal (encefalitis o meningitis) causada por los virus del herpes, que podría conducir a la muerte. Llama a tu médico de inmediato si tienes fiebre repentina, dolor de cabeza intenso o si te sientes confundido/a después de haber recibido TYSABRI. También se han producido infecciones herpéticas oculares, que resultaron en la pérdida de la visión en algunos pacientes. Llama a tu médico de inmediato si tienes cambios en la visión, enrojecimiento de los ojos o dolor en los ojos

- **Daño hepático.** Los síntomas del daño hepático pueden incluir:

- coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia)
- náuseas
- vómitos
- oscurecimiento inusual de la orina
- sensación de cansancio o debilidad

Llama a tu médico de inmediato si tienes síntomas de daño hepático. Tu médico puede indicar que se realicen análisis de sangre para verificar si existe daño hepático.

- **Reacciones alérgicas, incluyendo reacciones alérgicas graves.** Los síntomas de una reacción alérgica pueden incluir:

- Urticaria
- Comezón
- Dificultad para respirar
- Dolor en el pecho
- Mareos
- Sibilancias
- Escalofríos
- Sarpullido
- Náuseas
- Enrojecimiento de la piel
- Presión arterial baja

Las reacciones alérgicas graves generalmente ocurren dentro de las 2 horas posteriores al inicio de la infusión, pero pueden ocurrir en cualquier momento después de recibir TYSABRI.

Informa a tu médico de inmediato si tienes algún síntoma de reacción alérgica, incluso si ocurre después de tu infusión. Si tienes una reacción alérgica, podrías necesitar un tratamiento.

- **Infecciones.** TYSABRI podría aumentar tus probabilidades de contraer una infección inusual o grave porque TYSABRI puede debilitar tu sistema inmunitario. Tienes un mayor riesgo de contraer infecciones si también tomas

otros medicamentos que pueden debilitar tu sistema inmunitario.

- **Recuentos bajos de plaquetas.** TYSABRI podría reducir la cantidad de plaquetas en la sangre. Llama a tu proveedor de la atención médica si presentas alguno de los siguientes síntomas:

- fácil aparición de moretones
- períodos menstruales más intensos de lo normal
- nuevo sangrado de las encías o la nariz o que demora más de lo normal en parar de sangrar
- sangrado por un corte que es difícil de detener
- pequeñas manchas rojas dispersas en tu piel que son rojas, rosadas o moradas

**Los efectos secundarios más comunes de TYSABRI incluyen:**

- Dolor de cabeza
- Sensación de cansancio
- Infecciones de las vías urinarias
- Dolor en las articulaciones
- Infección en los pulmones
- Depresión
- Dolor en tus brazos y piernas
- Diarrea
- Vaginitis
- Sarpullido
- Infecciones en la nariz y garganta
- Náuseas
- Dolor en la zona estomacal

Informa a tu médico sobre cualquier efecto secundario que te moleste o que no desaparece.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de TYSABRI. Para obtener más información, consulta con tu médico.

Llama a tu médico para que te asesore acerca de los efectos secundarios. Puedes informar sobre efectos secundarios a la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), llamando al 1-800-FDA-1088.

**Información general sobre el uso seguro y eficaz de TYSABRI.**

A veces se recetan medicamentos para fines distintos a los indicados en una Guía del Medicamento.

Esta Guía del Medicamento resume la información más importante acerca de TYSABRI. Si deseas obtener más información, habla con tu médico. Puedes pedirle a tu farmacéutico o médico información sobre TYSABRI escrita para profesionales de la atención médica.

Para obtener más información, visita [www.TYSABRI.com](http://www.TYSABRI.com) o llama al 1-800-456-2255.

**¿Cuáles son los ingredientes en TYSABRI?**

Ingrediente activo: natalizumab

Ingredientes inactivos: cloruro de sodio; fosfato de sodio, monobásico, monohidrato; fosfato de sodio, dibásico, heptahidrato; polisorbato 80 y agua para inyección.

Fabricado por: Biogen Inc.; Cambridge, MA 02142, EE. UU.