



Inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión, se une a la subunidad alfa-4 de las integrinas humanas, profusamente expresada en la superficie de todos los leucocitos a excepción de los neutrófilos. Mecanismo de acción: Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une a la subunidad alfa-4 de la integrina alfa4-beta1, en la superficie de los linfocitos. Esta acción bloquea la unión con su receptor (VCAM-1) presente en el endotelio. La alteración de estas interacciones moleculares evita la migración de los leucocitos mononucleares a través del endotelio hacia el tejido parenquimatoso inflamado.

USO CLÍNICO

En niños (<18 años) (E: off-label). Tratamiento en monoterapia en esclerosis múltiple refractaria: Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un fármaco de primera línea o EM grave de evolución rápida.

En **adultos** está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esclerosis múltiple, para pacientes afectados de EM de evolución muy rápida o tras el fracaso de un fármaco de primera línea (interferón, acetato de glatiramer, fingolimod). **En ficha técnica está contraindicado su uso en menores de 18 años**, puesto que este rango de edad fue excluido en los estudios de seguridad y eficacia previos a la comercialización de Natalizumab. Sin embargo se está utilizando off-label en menores de 18 años para pacientes con EM refractaria.

No existe ningún dato en la bibliografía de administración a menores de 24 meses, lactantes ni neonatos. Contraindicación absoluta en la actualidad.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento de mantenimiento para la Esclerosis Múltiple

-Niños <45 kg: 3-5 mg/kg dosis. 1 vez cada 4 semanas en perfusión IV. Uso hospitalario.

-Peso > 45 kg.: 300 mg dosis. 1 vez/ 4 semanas en perfusión IV

Administración mediante perfusión IV durante aproximadamente 1 h (diluido en 100 ml de solución de suero salino fisiológico a una velocidad de 2 ml/min), bajo observación durante la infusión y 1 h después, para detectar posible reacción de hipersensibilidad. No administrar mediante inyección en bolo. Uso exclusivo hospitalario.

CONTRAINDICACIONES

-Hipersensibilidad a Natalizumab o a alguno de sus excipientes.

-Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos tanto los pacientes

-inmunodeprimidos (leucemia, VIH...) como los pacientes que estén recibiendo tratamientos inmunodepresores o los que presenten inmunodepresión por tratamientos previos, como mitoxantrona o ciclofosfamida.

-Neoplasias malignas activas conocidas.

PRECAUCIONES

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

El uso de natalizumab se ha asociado a un incremento del riesgo de LPM, una infección viral oportunista del cerebro, que puede ocasionar morbilidad severa o la muerte (virus JC). Si aparecen síntomas neurológicos deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado una LMP. Si se confirma LPM se suspenderá permanentemente la administración de este fármaco. El riesgo de LMP aumenta a los dos años de tratamiento, por lo que se recomienda tras 24 meses de tratamiento revalorar el beneficio-riesgo del tratamiento.

Infecciones oportunistas

Se han detectado otras infecciones oportunistas en pacientes con EM tratados con Natalizumab. Si un paciente presentara una infección oportunista deberá suspenderse la administración.

Ac anti-natalizumab

Determinación a los 6 meses. Algunos pacientes (aproximadamente un 9%) desarrollan ac. antinatalizumab disminuyendo la eficacia del tratamiento y aumentando el riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Si aparecen anticuerpos neutralizantes en suero se recomienda la suspensión del tratamiento.

Función hepática. Se debe realizar estudio de función hepática previo al inicio del tratamiento y al menos cada 3 meses. Aunque las alteraciones hepáticas son infrecuentes, se sugiere la suspensión temporal del fármaco hasta la normalización de las enzimas hepáticas.

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

En cuanto al manejo del fármaco, el Consenso Español sobre utilización de Natalizumab (2011) recomienda:

-Analítica basal pre-tratamiento (incluida función hepática), RM basal pre-tratamiento, ac anti VJC, determinación del beneficio-riesgo, consentimiento informado.

-Seguimiento: revisión de posibles efectos adversos mensual, revisión clínica neurológica cada 3-6 meses, ac anti-natalizumab a los 6 meses, RM cerebral cada 12 meses si el riesgo de LMP es bajo o medio, RM cada 6 meses si el riesgo es alto, determinación anual de ac. Anti VJC, consentimiento informado a los 24 meses si desea continuar el tratamiento.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Existen muy escasos estudios sobre seguridad en niños tratados con Natalizumab. El mayor estudio (US Pediatric MS Centers of Excellence), de 258 niños con EM, 26 fueron tratados con natalizumab, de ellos 2 presentaron efectos adversos: una reacción de hipersensibilidad, y otro alteración gastrointestinal. ⁽¹⁰⁾

En pacientes adultos

Infecciones: ITU y rinitis-faringitis (frecuente).

Urticaria (frecuente), hipersensibilidad (poco frecuente).

Trastornos del sistema nervioso: mareo y cefalea (frecuente).

Vómitos y náuseas (frecuente).
 Dolor osteomuscular (frecuente).
 Temblor, fiebre, astenia (frecuente).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Combinación con interferones beta o con acetato de glatiramer.
- Combinación con otros inmunosupresores. El tratamiento concomitante o previo con inmunosupresores o antineoplásicos puede incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las oportunistas, por lo que no está recomendado. No obstante en ensayos clínicos en fase 3 de EM (adultos) el tratamiento corto concomitante con corticoides para las recidivas de EM no asoció incremento en frecuencia de infecciones. Por lo tanto, sí que pueden utilizarse ciclos cortos de corticosteroides en combinación con este medicamento.
- Vacunas inactivadas: puede disminuir el efecto terapéutico de vacunas inactivadas.
- Vacunas vivas: No administrar vacunas vivas durante al menos hasta 3 meses después de finalizado el tratamiento.

Presentaciones comerciales. Las presentaciones disponibles en España pueden consultarse online en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima> , y en <http://pediamecum.es> en el enlace Presentaciones correspondiente a cada ficha.

DATOS FARMACÉUTICOS

BIBLIOGRAFÍA

-**Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA** [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) - [fecha de acceso 26 Junio 2012]. Disponible en:

-<https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

-L.F.Villa, editor. **Medimecum, guía de terapia farmacológica**. 16 edición. España: Adis; 2011.

-**UpToDate (Pediatric drug information)**. [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [fecha de acceso 26 Junio 2012]. Disponible en: www.uptodate.com

-European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. TYSABRI® (natalizumab) (summary of product characteristics) 27 June 2006/TYSABRI® (natalizumab) US. Prescribing Information, 161061-10. Cambridge, MA © Biogen Idec, July 2010.

-Arnal-García C, García-Montero R, Malaga I, et al. Natalizumab use in pediatrics patients with relapsing-remiting multiple sclerosis. Eur J Paediat Neuro. Volume 17, Issue 1 , Pages 50-54, January 2013

- Yeh EA, Krupp L, Kunt N et al. Use of Natalizumab in pediatric MS Patients: A Pediatric Network Experience. Neurology; 2010 March 2; 74 (9)Suppl 2: S01.004 (A100)

- Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LM, et al. Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple sclerosis. Neurology 2010 Sep 7; 75 (10): 912-917.

- Karageorgiu KE, Polyzoi M, Tzitzika M et al. Efficacy and safety of natalizumab in children with highly active relapsing-remiting multiple sclerosis. Multiple Sclerosis.2008; 14 (Suppl. 1): S51(P74)

-Stark W, Huppke P, Gärtner J. Paediatric multiple sclerosis: the experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence. *J Neurol*. 2008 Dec, 255 (Suppl 6):119-22.

-Huppke P, Stark W, Zürcher C, et al. Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2008; 65: 1655-1658.

-Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi L et al. Safety and efficacy of Natalizumab in a cohort of 34 pediatric MS patients. *Multiple Sclerosis*. 2010; 16: S144 (P437).

-E. Ann Yeh and Bianca Weinstock-Guttman. The Management of Pediatric Multiple Sclerosis. *J Child Neurol* 2012 27: 1384-1393.

-Yeh E, Waubant E, Krupp L et al. Multiple sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2011 Apr; 68 (4): 437-444.

-Consenso español sobre la utilización de natalizumab (Tysabri ®)-2011. Fernandez O et al. *Neurología*. 2012; 27 (7): 432-441

Fecha de actualización: Junio 2016.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).