



Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une a la subunidad α -4 de la integrina α 4- β 1, 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

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 (**E: off-label**).

Enfermedad de Crohn (**E: off-label**, aprobado por la FDA en mayores de 18 años): inducir y mantener la respuesta clínica y la remisión en adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave con evidencia de inflamación que han tenido una respuesta inadecuada o no pueden tolerar las terapias convencionales de la enfermedad o el tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

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 grave 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 (nuevo consentimiento informado).

Antes de iniciar el tratamiento con natalizumab:

- Informar a los pacientes o sus cuidadores sobre el riesgo de LMP y sobre los síntomas sugestivos de la enfermedad, indicándoles que consulten inmediatamente con un médico en caso de que estos aparezcan. Consentimiento informado.
- Analítica basal pretratamiento (incluida función hepática), determinación del título de anticuerpos antiviral JC y disponer de una resonancia magnética (RM) cerebral (realizada en los tres últimos meses).

Una vez iniciado el tratamiento con natalizumab:

- Vigilar la aparición de signos y síntomas de disfunción neurológica: revisión de posibles efectos adversos mensual, revisión clínica neurológica cada 3-6 meses. RM al menos anualmente. En pacientes con riesgo mayor de LMP se recomienda realizar resonancias magnéticas abreviadas (por ejemplo, FLAIR) cada 3-6 meses.
- Realizar determinaciones de anticuerpos cada 6 meses a los pacientes con anticuerpos antiviral JC negativos y a aquellos con un índice bajo de anticuerpos y sin tratamiento inmunosupresor previo, una vez hayan alcanzado los dos años de tratamiento.
- Se considerará la LMP en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente que reciba natalizumab y presente síntomas neurológicos o aparición de nuevas lesiones cerebrales en la resonancia magnética.
- Siempre que se sospeche LMP, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento y no iniciarse de nuevo hasta que no se haya excluido este diagnóstico.

Una vez finalizado el tratamiento con natalizumab:

- Deberá mantenerse el protocolo de monitorización durante 6 meses, ya que han sido notificados casos de LMP durante ese periodo de tiempo, informando a los pacientes de que deberán mantener una actitud vigilante durante este periodo.

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.

Anticuerpos antinatalizumab:

- Determinación a los 6 meses. Algunos pacientes (aproximadamente un 9%) desarrollan anticuerpos antinatalizumab, lo que disminuye la eficacia del tratamiento y aumenta 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 antes del 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- β o acetato de glatiramer 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.

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.

De acuerdo con su ficha técnica: se evaluaron acontecimientos adversos graves en 621 pacientes pediátricos con EM, incluidos en un metanálisis. Dentro de las limitaciones de estos datos, no se identificaron nuevas señales de seguridad en esta población de pacientes. Se notificó 1 caso de meningitis herpética en el metanálisis. No se identificó ningún caso de LMP en el metanálisis, sin embargo, se ha notificado LMP en pacientes pediátricos tratados con natalizumab en el ámbito poscomercialización.

En pacientes adultos:

- Infecciones: infección del tracto urinario 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- β 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.

DATOS FARMACÉUTICOS

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA),

<http://www.aemps.gob.es/cima>.

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) [consultado en noviembre de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>
- Arnal-García C, García-Montero R, Málaga I, *et al.* Natalizumab use in pediatrics patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Paediat Neuro.* 2013;17(1):50-54.
- 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.
- Fernández O, García-Merino JA, Arroyo R, *et al.* Consenso español sobre la utilización de natalizumab (Tysabri®) - 2011. *Neurología.* 2012;27(7):432-41.
- Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi I, *et al.* Safety and efficacy of Natalizumab in a cohort of 34 pediatric MS patients. *Multiple Sclerosis.* 2010;16:S144(P437).
- Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LM, *et al.* Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple esclerosis. *Neurology* 2010 Sep 7;75(10):912-7.
- Huppke P, Stark W, Zürcher C, *et al.* Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2008;65:1655-8.
- Karageorgiu KE, Polyzoi M, Tzitzika M, *et al.* Efficacy and safety of natalizumab in children with highly active relapsing- remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 2008;14 (Suppl. 1):S51(P74).
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch
- 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.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021 [consultado en noviembre de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com
- Villa LF (ed.). *Medimecum, guía de terapia farmacológica.* 16.ª edición. España: Adis; 2011.
- Yeh EA, Krupp I, 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).
- Yeh EA, Waubant E, Krupp LB, *et al.* Multiple sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2011 Apr;68(4):437-44.
- Yeh EA, Weinstock-Guttman B. The management of pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol.* 2012 Nov;27(11):1384-93.

Fecha de actualización: noviembre de 2020.

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).