

## REMI-Nº 6 (Tacrolimus. Miastenia gravis)

### INTRODUCCIÓN PLANTEAMIENTO DE LA SITUACIÓN ACTUAL

#### 1.- OBJETO DE ESTE RESUMEN

El objeto de este resumen es aportar unas recomendaciones de ayuda para el visado de inspección de Tacrolimus (TAC) en el tratamiento crónico de la miastenia gravis (MG), no autorizada oficialmente para esta indicación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)/European Medicines Agency (EMA). Se pretende facilitar y regular la prescripción, visado y dispensación de éste principio activo en el ámbito comunitario a través de los circuitos habituales.

#### 2.- RESUMEN DE LA FICHA TÉCNICA DE TACROLIMUS

| <b>TACROLIMUS (TAC).</b> Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la calcineurina (código ATC L04AD02) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Presentaciones                                                                                                           | Tacrolimus 0,5 mg cápsulas duras<br>Tacrolimus 1 mg Cápsulas duras<br>Tacrolimus 5 mg Cápsulas duras<br>Tacrolimus 0,5 mg Cápsulas duras de liberación retardada<br>Tacrolimus 1 mg Cápsulas duras de liberación retardada<br>Tacrolimus 3 mg Cápsulas duras de liberación retardada<br>Tacrolimus 5 mg Cápsulas duras de liberación retardada<br>Tacrolimus concentrado para perfusión IV 5 mg/ml                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Indicaciones autorizadas en España                                                                                       | Profilaxis del rechazo de trasplante en receptores de aloinjertos hepáticos, renales o cardíacos.<br>Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistentes a los tratamientos con otros medicamentos inmunosupresores.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Farmacocinética                                                                                                          | Absorción vía oral, biodisponibilidad del 20-25%, C <sub>max</sub> =1-3 horas. Disminuye la biodisponibilidad en presencia de alimentos, se recomienda administrar con el estómago vacío.<br>Importante unión a eritrocitos (cociente sangre/plasma 20:1). La fracción plasmática se une ampliamente a la albúmina y la glicoproteína ácida alfa-1 (>98%).<br>Metabolismo hepático mediante el Cit P450-3A4. Metabolitos inactivos.<br>Aclaramiento total 2,25 l/h. Eliminación por heces.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Posología                                                                                                                | El tratamiento con TAC requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente cualificado y equipado. Únicamente médicos con experiencia en terapia inmunosupresora deben recetar este medicamento y realizar cambios en el régimen inmunosupresor. Se monitorizan las concentraciones sanguíneas para ajustar la dosis óptima.<br>Se recomienda administrar la dosis oral diaria dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Se deben ingerir las cápsulas inmediatamente una vez extraídas del blister. Se debe advertir a los pacientes de que no traguén el desecante. Las cápsulas deben tragarse con líquido (preferiblemente agua). Las cápsulas deben administrarse generalmente con el estómago vacío o al menos una hora antes, ó 2-3 horas después de la ingesta de alimentos, para obtener la máxima absorción.<br>En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis para mantener los niveles mínimos en sangre dentro de los límites recomendados. En insuficiencia renal no es necesario un ajuste de dosis. |
| Contraindicaciones                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipersensibilidad a Tacrolimus u otros macrólidos</li> <li>- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Principales interacciones                                                                                                | Se han observado interacciones fuertes con agentes antifúngicos como ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol, el antibiótico macrólido eritromicina o inhibidores de la proteasa VIH (por ejemplo, ritonavir). El uso concomitante de estas sustancias puede requerir menores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes. Se han observado interacciones más débiles con clotrimazol, claritromicina, josamicina, nifedipino, nicardipino, diltiazem, verapamilo, danazol, etinilestradiol, omeprazol y nefazodona. Se ha demostrado <i>in vitro</i> que las siguientes sustancias son inhibidores potenciales del metabolismo de tacrolimus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipino, noretisterona, quinidina, tamoxifeno, troleandomicina. Se ha descrito que el jugo de pomelo eleva el nivel sanguíneo de tacrolimus, y por lo tanto debe evitarse. Lansoprazol y ciclosporina pueden inhibir potencialmente el metabolismo de tacrolimus mediado por                                        |

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              | <p>CYP3A4, y por lo tanto aumentar las concentraciones de tacrolimus en sangre total.</p> <p>Se ha demostrado clínicamente que las siguientes sustancias disminuyen los niveles sanguíneos de tacrolimus: Se han observado interacciones fuertes con rifampicina, fenitoína o Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) que pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes. También se han observado interacciones clínicamente significativas con fenobarbital. Se ha demostrado que las dosis de mantenimiento de corticosteroides reducen los niveles sanguíneos de tacrolimus. Dosis elevadas de prednisona o metilprednisolona administradas para el tratamiento del rechazo agudo pueden aumentar o disminuir los niveles sanguíneos de tacrolimus. Carbamacepina, metamizol e isoniazida pueden disminuir las concentraciones de tacrolimus.</p> <p>Tacrolimus es un conocido inhibidor de CYP3A4; por lo tanto, su uso concomitante con medicamentos conocidos por metabolizarse por vías dependientes de CYP3A4 puede afectar el metabolismo de dichos medicamentos.</p> <p>El uso concurrente de tacrolimus con medicamentos con conocidos efectos nefrotóxicos o neurotóxicos puede elevar el nivel de toxicidad (por ejemplo, antibióticos aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, sulfametoxazol+trimetoprim, AINEs, ganciclovir o aciclovir). Se ha observado el aumento de la nefrotoxicidad después de la administración de anfotericina B e ibuprofeno junto con tacrolimus. Debido a que el tratamiento con tacrolimus puede asociarse con hiperpotasemia, o puede elevar la hiperpotasemia previa, debe evitarse la toma elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamterene o espironolactona). Los inmunosupresores pueden influir sobre la respuesta a la vacunación, y, por ello, las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con tacrolimus. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas.</p> <p>Tacrolimus se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Deben considerarse posibles interacciones con otros medicamentos con alta afinidad conocida por las proteínas plasmáticas (por ejemplo, AINE, anticoagulantes orales o antidiabéticos orales).</p> |
| Efectos adversos principales | <p>MUY FRECUENTES: diarrea, náuseas, temblor, dolor de cabeza, insuficiencia renal, hiperglucemia, diabetes mellitas, hiperpotasemia, hipertensión arterial, insomnio.</p> <p>FRECUENTES: Taquicardia y alteraciones isquémicas coronarias, anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, visión borrosa, fotofobia, alteraciones oculares, acúfenos, disnea, faringitis, resfriado, congestión nasal, derrame pleural, alteraciones del parénquima pulmonar, prurito, rash, alopecia, acné, aumento sudoración, artralgia, calambres, dolor en extremidades y en la espalda, Hipomagnesemia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, disminución del apetito, anorexia, acidosis metabólica, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, alteraciones electrolíticas, hemorragias, sucesos tromboembólicos e isquémicos, alteraciones vasculares periféricas e hipotensoras, astenia, alteraciones febriles, edema, dolor y malestar, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso, alteración de la percepción de la temperatura corporal, alteración de la función y enzimas hepáticas, colestasis e ictericia, daño hepatocelular, hepatitis, colangitis, ansiedad, confusión y desorientación, depresión, alteraciones del humor, pesadillas, alucinaciones, alteraciones mentales.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Los pacientes tratados con tacrolimus tienen un elevado riesgo de infecciones. También pueden agravarse la infecciones preexistentes y producirse infecciones generalizadas y localizadas. Igualmente, el uso de inmunosupresores incrementa el riesgo de sufrir neoplasias.

Se han observado errores de medicación relacionados con el cambio de las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata y retardada que han ocasionado casos de rechazo de trasplantes.

En general, para cualquier inmunosupresor (incluidos los glucocorticoides) los efectos adversos son dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento.

Son contraindicaciones y precauciones comunes a todos los inmunosupresores (incluidos los glucocorticoides) las siguientes situaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Mujeres embarazadas o en período de lactancia. Síndromes de inmunodeficiencia clínica o analíticamente evidentes. Administración conjunta de vacunas atenuadas de organismos vivos. Pacientes que están recibiendo otros inmunosupresores o radioterapia.

### 3.- SITUACIÓN ACTUAL DEL MEDICAMENTO EN LA COMUNITAT VALENCIANA

Durante el año 2012 se han prescrito en la Comunidad Valenciana un total de 18260 tratamientos con tacrolimus, para un total de 12.104 pacientes:

- En 13.456 de ellos el diagnóstico que consta en la prescripción no se corresponde con ninguna de las indicaciones autorizadas en la ficha técnica, lo que supone un 73,69 % de prescripciones fuera de indicación.
- El diagnóstico de miastenia gravis consta en 18, que supone un 0.098% del total de prescripciones y un 0.13% de las prescripciones fuera de indicación.

La presentación más prescrita fue tacrolimus 1 mg 60 cápsulas, con 12 prescripciones.

#### 4.- PROBLEMA DE SALUD.

La MG es un trastorno autoinmune causado por la producción de anticuerpos frente a los receptores de acetilcolina postsinápticos de la unión neuromuscular, provocando el bloqueo de la transmisión de impulsos nerviosos hacia los músculos. Aproximadamente una persona cada 10.000 a 50.000 presenta esta patología cada año y su prevalencia es de alrededor de 60 casos por millón<sup>2-3</sup>.

La característica clínica distintiva de la MG es la debilidad muscular. Se distinguen hasta cuatro grupos según los síntomas:

- Grupo 1. MG ocular (restringida a la musculatura de los ojos).
- Grupo 2. MG generalizada, tanto leve (IIA) como moderada (IIB).
- Grupo 3. MG grave y de presentación aguda, con afectación respiratoria.
- Grupo 4. MG crónica, con implicación de la musculatura pélvica y de miembros inferiores.

#### Tratamiento de la MG

1. Tratamiento sintomático: Inhibidores de la colinesterasa (o anticolinesterásicos)
2. Inmunoterapia
  - a. Crónica: Corticoides e inmunosupresores.
  - b. Rápida/aguda: Plasmáferesis, Inmunoglobulinas intravenosas.
3. Cirugía: timectomía.

#### Tratamiento con inmunosupresores en la MG

En general, se puede incluir la inmunoterapia si se cumple para un paciente:

- Alcanza dosis máximas de anticolinesterásicos.
- No mejora de sus síntomas de MG (no respuesta adecuada). Aunque no hay una definición clara, en general se considera una RESPUESTA ADECUADA la ausencia de fatigabilidad muscular de forma que el paciente pueda desempeñar sus tareas habituales (actividades básicas de la vida diaria y actividad laboral).
- Presenta efectos adversos a glucocorticoides y/o anticolinesterásicos, entre los que se encuentran las alteraciones digestivas, dolor abdominal, hipersalivación, hipersecrección bronquial, lagrimeo, sudoración excesiva, micción y defecación involuntarias, miosis, nistagmo, bradicardia, bloqueo cardíaco, arritmias, hipotensión arterial, debilidad, fasciculación, parálisis, agitación, pesadillas.

En concreto se podrá emplear el inmunosupresor tacrolimus en las formas graves\*\* de enfermedades inmunitarias (como es el caso de la MG) cuando:

- el paciente no responda a los corticosteroides solos.
- la dosis de corticosteroides necesaria produzca efectos adversos graves.\*
- los corticosteroides estén contraindicados.
- Fracaso de los inhibidores de la colinesterasa en el control de la MG generalizada grave o de la MG bulbar lentamente progresiva
- Pacientes NO respondedores: sin cambios o con empeoramiento (empeoramiento de más del 60% en la escala) en la escala numérica de la fuerza y la resistencia muscular para la evaluación clínica de la MG. Escala con cuatro niveles de discapacidad: ocular, generalizada, bulbar y respiratoria. Se compararán las puntuaciones totales de la escala antes y después del tratamiento.

**\*\*GRAVEDAD<sup>5</sup>** definida por la persistencia de al menos uno de los siguientes criterios a pesar del tratamiento con inhibidores de la colinesterasa y la corrección de eventuales factores agravantes: empeoramiento de la deglución, insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, déficit funcional que causa incapacidad laboral o importante disminución de la actividad cotidiana durante al menos 1 mes.

## 5.- FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

### Evidencia del uso de inmunosupresores en MG

Actualmente en base a la evidencia científica existente es difícil establecer conclusiones clínicas útiles respecto al tratamiento inmunosupresor en la miastenia gravis.

La falta de conclusiones útiles es debida al pequeño número de ensayos controlados aleatorizados (además se trata de ensayos con diferentes diseños, en poblaciones pequeñas y con frecuencia a corto plazo), a que no existen pruebas claras de un beneficio para ninguno de los fármacos inmunosupresores usados más comúnmente (azatioprina, mofetilmicofenolato, tacrolimus como monoterapia o en combinación con corticosteroides con o sin otras terapias).

### Resumen de la evidencia del uso de TAC en el tratamiento de la MG<sup>1-11</sup>

La evidencia disponible se remite a ensayos clínicos de diseño y número de pacientes muy limitado (Nivel de evidencia 1- de la SIGN) o a estudios observacionales de cohortes o no analíticos (nivel de evidencia 2-3). Respecto al grado de recomendación, oscila entre el A (ensayos clínicos aleatorizados directamente aplicables a la población de objeto cuyos resultados son consistentes) y C (Incluye estudios de cohortes con resultados consistentes directamente aplicables a la población objeto).

TAC a dosis de 3 mg/24h se ha mostrado eficaz para reducir las dosis de corticoides en pacientes con enfermedad estable<sup>4-5</sup>. En Japón TAC, a dosis bajas de 3 mg/24h, está indicado en pacientes timectomizados que no han respondido bien a prednisolona o han manifestado efectos adversos.

Se utiliza como segunda línea de tratamiento<sup>4-5</sup>. En un estudio sobre 212 pacientes (110 timectomizados), TAC mostró buenos resultados en pacientes timectomizados<sup>6</sup>.

TAC se utiliza principalmente para evitar o disminuir las dosis de corticoides<sup>7</sup>.

TAC se ha mostrado efectivo tanto en monoterapia como combinado con otros inmunosupresores. El inicio de acción es lento, necesitando entre 1-3 meses para apreciar los efectos de TAC. Se ha observado que unas concentraciones sanguíneas de TAC entre 8-9 ng/ml son efectivas para el control de la MG<sup>8</sup>.

TAC es efectivo y seguro como tercera línea de tratamiento<sup>10</sup>.

## CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE INSPECCIÓN:

### 1.- SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

Se utiliza tacrolimus, solo o en combinación con otros inmunosupresores:

- Con fracaso de los inhibidores de la colinesterasa (a dosis máximas) para el control de la MG (específicamente en la MG GENERALIZADA GRAVE y en la MG BULBAR lentamente progresiva).
- En los casos en los que la dosis y la duración prolongada del tratamiento con CORTICOSTEROIDES que se necesita administrar produzca EFECTOS ADVERSOS GRAVES.
- Casos que no responden al tratamiento únicamente con corticoides o pacientes NO RESPONDEDORES (sin cambios o con empeoramiento de más del 60% en la escala numérica de la fuerza y la resistencia muscular para la evaluación clínica de la MG; escala con cuatro niveles de discapacidad: ocular, generalizada, bulbar y respiratoria; se compararán las puntuaciones totales de la escala antes y después del tratamiento).
- En pacientes timectomizados que no responden adecuadamente a corticoides.

### 2.- POSOLOGÍA DE TACROLIMUS EN MIASTENIA GRAVIS:

La dosis y la duración del tratamiento variarán de acuerdo con la enfermedad, su gravedad y la respuesta clínica obtenida. Esta puede no ser evidente hasta después de algunos días e incluso semanas o meses de iniciarse el tratamiento. Los comprimidos deben ingerirse enteros y preferentemente en ayunas.

Concentraciones sanguíneas de TAC entre 8-9 ng/ml son efectivas para el control de la MG<sup>8</sup>.

El análisis de los estudios clínicos indica que la mayoría de los pacientes pueden ser controlados con éxito si los niveles valle de tacrolimus en sangre se mantienen por debajo de 20 ng/ml para cualquiera de sus

indicaciones en trasplantes. Es necesario tener en cuenta el estado clínico del paciente al interpretar los niveles en sangre total. En la práctica clínica, los niveles valle en sangre total detectados suelen estar entre 5 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante hepático, y entre 10 y 20 ng/ml en pacientes con trasplante renal y cardiaco durante el periodo postoperatorio temprano. Posteriormente, durante la terapia de mantenimiento, se debe intentar mantener las concentraciones en sangre entre 5 y 15 ng/ml en los pacientes con trasplante hepático, renal y cardiaco.

### 3.- DURACIÓN DEL TRATAMIENTO, SEGUIMIENTO Y RETIRADA

#### PRECAUCIONES

Los pacientes que están recibiendo un tratamiento inmunosupresor, tienen un elevado riesgo para desarrollar linfomas u otro tipo de tumores, principalmente cáncer de piel (melanoma y otros), sarcomas (de Kaposi y otros) y cáncer de cérvix *in situ*. También aumenta el riesgo de infecciones.

#### CONTROLES y SEGUIMIENTO A REALIZAR

Control analítico hematológico, de enzimas hepáticas, pruebas de infección y pruebas de función renal.

### 4.- DETALLES ADICIONALES EN LA SOLICITUD DEL VISADO DE INSPECCIÓN

El control del paciente corresponde a un facultativo especialista en neurología, por lo que tanto las prescripciones iniciales como las sucesivas para poder ser autorizadas deberán cumplir dicho requisito.

El informe clínico que el facultativo prescriptor debe remitir a inspección debe documentar los siguientes datos:

- Diagnóstico (tipo de MG) y evolución clínica (anamnesis), constando posibles brotes y tratamientos previos.
- Empleo de anticolinesterásicos, tiempo y dosis de uso, resultados obtenidos de efectividad y de tolerabilidad.
- Si se pretende utilizar TAC en monoterapia o asociado con corticoides o con anticolinesterásicos.
- Historia farmacoterapéutica incluyendo los medicamentos que potencialmente causan o agravan los cuadros miasténicos en caso de que el paciente los haya tomado en algún momento:
  - a. Antibióticos: aminoglucósidos, quinolonas, ampicilina, macrólidos, colistina, tetraciclinas.
  - b. Antiepilépticos: Gabapentina, fenitoína
  - c. Beta-bloqueantes, antagonistas del calcio, verapamilo
  - d. Antiarrítmicos: propafenona, procainamida.
  - e. Metocarbamol
  - f. Toxina botulínica.
  - g. Fenotiazinas, clorpromazina, litio.
  - h. Diuréticos.
  - i. Estatinas
  - j. Anticonceptivos.
  - k. Antirretrovirales.
  - l. Interferon alfa.
  - m. Oxitocina.

El diagnóstico afectado, según la CIE-9MC es:

358.0 Miastenia grave

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ficha técnica Prograf®. Disponible en:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
2. Punga AR. Myasthenia gravis: new insights into the effect of MuSK antibodies and acetylcholinesterase inhibitors. En Huang FP. Autoimmune disorders. Current concepts and advances from bedside to mechanistic insights. Rijeka (Croatia) 2011. InTech.
3. Vincent A. Myasthenia Gravis. Lancet 2001;357(9274):2122-8.
4. Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, Takamori M. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82:970-7.
5. Minami N, Fujiki N, Doi S, Shima K, Niino M, Kikuchi S et al. Five-year follow-up with low-dose tacrolimus in patients with myasthenia gravis. J Neurol Sci 2011;300:59-62.
6. Ponseti JM, Gámez J, Azem J, López-Cano M, Vilallonga R, Armengol M. Tacrolimus for myasthenia gravis. Annals of the New York Academy of Sciences 2008;1132:254-63.
7. van Sonderen A, Wirtz PW, Verschuuren JJ, Titulaer MJ. Paraneoplastic syndromes of the neuromuscular junction: therapeutic options in myasthenia gravis, lambert-eaton myasthenic syndrome, and neuromyotonia. Curr Treat Options Neurol 2013;15(2):224-39.
8. Silvestri NJ, Wolfe GI. Myasthenia gravis. Semin Neurol 2012;32:215-26.
9. Hart IK, Sharshar T, Sathasivam S. Immunosuppressant drugs for myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:5-6.
10. Sathasivam S. Current and emerging treatments for the management of myasthenia gravis. Ther Clin Risk Manag. 2011;7:313-23.
11. Gold R, Schneider-Gold C. Current and future standards in treatment of myasthenia gravis. Neurotherapeutics 2008;5:535-41.

