



## SUMARIO:

- 1.- INZITAN® (DEXAMETASONA, TIAMINA, CIANOCOBALAMINA, LIDOCAÍNA): SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
- 2.- CLOZAPINA: MODIFICACIÓN DEL PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES
- 3.- SOLUCIONES DE HIDROXIETIL-ALMIDÓN: RECOMENDACIÓN DE SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
- 4.- BRIVUDINA (NERVINEX): SE RECUERDA QUE ESTÁ CONTRAINDICADA SU ADMINISTRACIÓN JUNTO CON ANTINEOPLÁSICOS, ESPECIALMENTE 5-FLUOROPIRIMIDINAS, DEBIDO A LA INTERACCIÓN POTENCIALMENTE MORTAL
- 5.- FINGOLIMOD (▼ GILENYA): NUEVAS CONTRAINDICACIONES DE USO EN PACIENTES CON PATOLOGÍA CARDIACA SUBYACENTE Y RECOMENDACIONES DE REVISIONES DERMATOLÓGICAS
- 6.- CLADRIBINA (LEUSTATIN®, LITAK®): RIESGO DE LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

## 1.- INZITAN® (DEXAMETASONA, TIAMINA, CIANOCOBALAMINA, LIDOCAÍNA): SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 12/2017)

- La AEMPS informa sobre la suspensión de comercialización del medicamento Inzitan®.
- La fecha efectiva de la suspensión de comercialización de Inzitan® ha sido el 30 de diciembre de 2017, fecha a partir de la cual no se puede ni prescribir ni dispensar este medicamento.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- No prescribir Inzitan® y valorar otra alternativa de tratamiento si fuese necesario.
- Indicar a los pacientes que soliciten su dispensación que acudan a su médico para valorar su situación clínica y, en caso necesario, el posible uso de otras alternativas.

Inzitan® se autorizó en España en 1968 y contiene la asociación de dexametasona, tiamina, cianocobalamina y lidocaína. Sus indicaciones actuales son el tratamiento sintomático de la patología aguda dolorosa (lumbalgia, ciática, lumbociática), así como neuritis y polineuritis. Es el único medicamento disponible de administración parenteral que contiene esta asociación y no está autorizado en ningún otro país de la Unión Europea.

Mediante esta nota la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó de la suspensión de la comercialización de Inzitan® tras la recomendación del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la AEMPS, y a solicitud del titular de la autorización de comercialización.

En mayo de 2005 la AEMPS informó sobre la modificación de las condiciones de autorización de los medicamentos de administración parenteral con corticosteroides asociados con vitaminas del grupo B (ver nota informativa MUH (FV) 10/2005). Tras la evaluación del CSMH se restringieron las indicaciones y la duración del tratamiento con estos medicamentos.

Recientemente, el CSMH ha llevado a cabo una nueva reevaluación del balance beneficio-riesgo de Inzitan® en sus indicaciones autorizadas. En esta reevaluación, el CSMH ha analizado los datos de uso, así como los datos de eficacia y seguridad procedentes de ensayos clínicos, notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y los procedentes de la bibliografía científica y guías de práctica clínica.

Las conclusiones de esta revisión fueron que en los últimos años se ha observado un incremento en el número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas graves de tipo alérgico (fundamentalmente shock anafiláctico, angioedema y dificultad respiratoria) asociadas a su administración. Asimismo se ha concluido que la evidencia científica actual no apoya su uso para las indicaciones recogidas en la ficha técnica.

**En consecuencia, el CSMH recomendó suspender la autorización de comercialización de Inzitan®, por lo que se procederá a la suspensión de la autorización de comercialización, con fecha efectiva a partir del 30 de diciembre de 2017.**

**La AEMPS informa y recomienda a los profesionales sanitarios:**

- El medicamento Inzitan® se dejará de comercializar a partir del 30 de diciembre de 2017, a partir de esta fecha no se podrá prescribir ni dispensar.
- Se recomienda a los médicos no prescribir Inzitan® y valorar otra alternativa de tratamiento si fuese necesario.
- Se recomienda a los farmacéuticos que ante una prescripción de Inzitan®, indiquen al paciente que acuda al médico para valorar otras posibles alternativas de tratamiento dada su próxima suspensión de comercialización.
- Las existencias disponibles a partir del 30 de diciembre de 2017 en almacenes de distribución y farmacias se deberán devolver a partir de esa fecha al laboratorio titular por los canales habituales.

## 2.- CLOZAPINA: MODIFICACIÓN DEL PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 10/2017)

A partir de la fecha de publicación de esta nota informativa, no será necesario enviar a la AEMPS los resultados de las analíticas de los pacientes en tratamiento con clozapina.

Adicionalmente se recuerda lo siguiente:

- Deben seguirse realizando los controles analíticos en los pacientes en tratamiento según lo establecido en las fichas técnicas de los medicamentos con clozapina.
- Las condiciones de prescripción y dispensación de estos medicamentos no se han modificado.

Clozapina es un antipsicótico indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (en pacientes resistentes, así como en aquellos en los que se presenten reacciones adversas neurológicas graves no tratables con otros fármacos antipsicóticos) y de los trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson cuando haya fallado el tratamiento estándar (ver indicaciones detalladas en las fichas técnicas de los medicamentos con clozapina).

**Clozapina se comercializa en España con los siguientes nombre comerciales: Clozabrai, Clozapina Farmalider, Leponex, Nemea.** Puede consultarse la información de estos medicamentos en la web de la AEMPS (sección CIMA - medicamentos que contienen clozapina: <http://www.aemps.gob.es/cima/publico/buscadoravanzado.html> )

Se ha estimado que el riesgo de aparición de neutropenia y agranulocitosis es aproximadamente del 3% y del 1% respectivamente<sup>1-3</sup>, por lo que durante el tratamiento es necesario realizar controles hematológicos para detectar alteraciones de la serie blanca precozmente y retirar el tratamiento evitando la aparición de agranulocitosis. Estos controles son más frecuentes durante las primeras 18 semanas de tratamiento, periodo de mayor riesgo.

La ficha técnica de estos medicamentos recoge los requerimientos de estos controles al inicio y a lo largo del tratamiento, así como las pautas de actuación según los resultados de los mismos en el caso de presentarse un descenso en las cifras de neutrófilos. Los profesionales sanitarios que establecen el tratamiento con clozapina deben asegurarse de que la situación clínica del paciente, sus circunstancias sociales y su actitud hacia el tratamiento farmacológico son compatibles con estos requerimientos de control hematológico.

Cuando se autorizó la comercialización de clozapina en 1993, se establecieron condiciones específicas para su prescripción y dispensación, así como el programa de seguimiento de los pacientes, el cual incluía la obligación de los profesionales sanitarios de suministrar información sobre la dispensación (por tratarse un Medicamento de Especial Control Médico<sup>2</sup>) y los resultados de los controles analíticos de los pacientes en tratamiento, que los médicos tenían que enviar periódicamente, actualmente a la AEMPS.

Además en el momento de la dispensación el farmacéutico debía verificar la cumplimentación de los controles periódicos en la cartilla para el paciente.

Estos requisitos se especificaban en la Circular 10/93 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

([http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH\\_FV\\_10-2017\\_CIRCULAR-CLOZAPINA-10-93.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_10-2017_CIRCULAR-CLOZAPINA-10-93.pdf)).

La experiencia ha demostrado que estos controles hematológicos (recuento y fórmula leucocitaria semanal o mensual) son eficaces en la prevención de la aparición de agranulocitosis y sus posibles complicaciones y que los médicos prescriptores conocen la obligación de realizarlos tal y como establecen la fichas técnicas de los medicamentos con clozapina.

Por ello, se considera necesario simplificar el programa, con el objetivo fundamental de reducir la carga burocrática que acarrea, sin por ello dejar de velar por la correcta utilización de los medicamentos que contienen clozapina.

**En consecuencia, a partir de la fecha de esta nota informativa:**

- No será necesario que los médicos prescriptores envíen a la AEMPS los resultados de los controles hematológicos de los pacientes tratados con clozapina, sin embargo esto no exime de realizar estos controles de acuerdo a las condiciones de autorización de los medicamentos con este principio activo y registrarlos en la historia clínica del paciente.
- Tampoco será necesario que los médicos entreguen la cartilla del paciente en el momento de la prescripción ni solicitarla al paciente para la dispensación en las oficinas de farmacia.
- Los medicamentos que contienen clozapina siguen teniendo la calificación de medicamentos de especial control médico y, por lo tanto, sujetos a sus requisitos de dispensación.
- Los laboratorios farmacéuticos titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) de medicamentos que contienen clozapina dejarán de elaborar y distribuir materiales impresos o descargables para su cumplimentación y/o envío postal (impresos de controles analíticos, reacciones adversas y cartilla del paciente).

Las sospechas de reacciones adversas se notificarán a través de los cauces establecidos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

La Orden Ministerial de 13 de Mayo de 1985 del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre Medicamentos de Especial Control Médico está disponible en <http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1985-9174>

**Referencias**

- 1.-Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving Clozapine in the UK and Ireland. Atkin k et al. British Journal of Psychiatry 1996; 169: 483-488.
- 2.-Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. Alvir JMJ et al. New Engl J Med 1993; 329: 162-167.
- 3.-Clozapina y agranulocitosis en España: ¿tenemos una población más segura?. Seguimiento hematológico a 5 años de una cohorte de pacientes tratados con clozapina. Ponsa A et al.Rev Psiquiatr Salud Ment 2012; 5: 37-42.

### 3.- SOLUCIONES DE HIDROXIETIL-ALMIDÓN: RECOMENDACIÓN DE SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 01/2018)

---

- Tras la evaluación de los datos de utilización de los medicamentos que contienen hidroxietil-almidón en diversos países europeos, el PRAC ha concluido que las medidas de minimización de riesgos introducidas en 2013 no han sido suficientemente efectivas.
- Por ello, ha recomendado la suspensión de la autorización de comercialización de los medicamentos con hidroxietil-almidón en la Unión Europea (UE).
- Esta recomendación deberá ser ratificada por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh) del que forman parte todas las agencias de medicamentos de la UE y, en su caso por la Comisión Europea.
- Hasta que la decisión de suspensión de comercialización no sea efectiva, se recuerda la importancia de utilizar estos preparados de acuerdo a las condiciones autorizadas.

Hidroxietil-almidón (HEA) es un expansor plasmático coloidal, autorizado para el tratamiento de la hipovolemia causada por hemorragia aguda cuando el tratamiento sólo con cristaloides no se considere suficiente. **Los medicamentos actualmente comercializados en España con HEA: Isohes, Voluven, Volulyte.**

En el año 2013 se llevó a cabo una revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen HEA, motivada por los resultados de diversos estudios que indicaban un mayor riesgo de insuficiencia renal y mortalidad en pacientes con sepsis o en estado crítico tratados con HEA.

Tras esta revisión, con objeto de minimizar estos riesgos, se restringieron sus indicaciones, posología y duración del tratamiento y se contraindicó su uso en pacientes con sepsis, en estado crítico o quemados (ver nota informativa de la AEMPS MUH(FV) 29/2013 en [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_29-hidroxietil-almidon.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_29-hidroxietil-almidon.htm) y la ficha técnica de estos medicamentos).

Adicionalmente se requirieron estudios en los que se analizase la utilización de estos medicamentos en la práctica clínica con objeto de valorar si estas medidas eran efectivas en la minimización de los riesgos.

Recientemente, se ha llevado a cabo una nueva revisión del balance beneficio-riesgo de HEA, motivada por los resultados de dos estudios de utilización de medicamentos con HEA, los cuales indican que en diversos países europeos se siguen utilizando en pacientes en estado crítico, con sepsis y en pacientes con daño renal, situaciones en las que el uso de estos medicamentos está contraindicado. Además, se han evaluado los resultados de los ensayos clínicos, estudios observacionales y datos de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas posteriores a 2013.

La conclusión de esta nueva revisión ha sido que las medidas introducidas en 2013 no han sido suficientemente efectivas. El PRAC ha valorado la posible introducción de medidas adicionales para minimizar los riesgos de HEA, concluyendo que estas serían inefectivas o insuficientes.

En base a estas conclusiones y a la importancia de los riesgos para los pacientes, el PRAC ha recomendado la suspensión de la comercialización de los medicamentos con HEA en la UE, considerando que se dispone de otras alternativas terapéuticas.

Esta recomendación **deberá ser ratificada por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh)**, del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

**Mientras tanto, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas para las soluciones de HEA, recogidas en sus fichas técnicas, en particular:**

- No utilizar soluciones de HEA en pacientes con sepsis, pacientes en estado crítico o en quemados, debido a un mayor riesgo de insuficiencia renal grave y una mayor mortalidad.
- Utilizar las soluciones de HEA solo en caso de hipovolemia debida a hemorragia aguda, durante un máximo de 24 horas y vigilando la función renal durante al menos 90 días, siempre que no se considere suficiente el tratamiento con soluciones de cristaloides.

#### **4.- BRIVUDINA (NERVINEX): SE RECUERDA QUE ESTÁ CONTRAINDICADA SU ADMINISTRACIÓN JUNTO CON ANTINEOPLÁSICOS, ESPECIALMENTE 5-FLUOROPIRIMIDINAS, DEBIDO A LA INTERACCIÓN POTENCIALMENTE MORTAL (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 09/2017)**

---

- Se recuerda que no debe administrarse Nervinex (brivudina) a pacientes que estén recibiendo quimioterapia antineoplásica o con preparaciones tópicas de 5-fluorouracilo, ya que brivudina provoca un aumento de la toxicidad de las 5-fluoropirimidinas que puede conducir a la muerte del paciente.
- Es indispensable que antes de prescribir Nervinex (brivudina), el médico se asegure de que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica ni ninguna preparación tópica que contenga 5-fluorouracilo.

Brivudina, principio activo de Nervinex, es un antiviral análogo nucleósido de timidina, indicado en el tratamiento precoz del herpes zóster agudo en adultos inmunocompetentes

En junio de 2012 la AEMPS emitió una Nota Informativa (**NI MUH (FV), 07/2012** en [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH\\_FV\\_07-2012.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_07-2012.htm)) alertando a los profesionales sanitarios acerca de la interacción, potencialmente mortal, entre brivudina y los medicamentos antineoplásicos que contienen 5-fluoropirimidinas: 5-fluorouracilo incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (por ejemplo capecitabina, floxuridina, tegafur) y combinación de medicamentos que contienen estos principios activos u otras 5-fluoropirimidinas (flucitosina).

Dicha nota estuvo motivada por la notificación en España de 6 casos mortales debido a la administración conjunta de estos medicamentos, a pesar de que la interacción era conocida y aparecía claramente descrita en la ficha técnica y prospecto de Nervinex (brivudina) e incluso se mencionaba expresamente en el envase del medicamento.

Adicionalmente a la Nota Informativa, en agosto de 2012, se distribuyó entre los profesionales sanitarios una carta de seguridad por parte del laboratorio farmacéutico titular de Nervinex (brivudina), alertando asimismo sobre esta interacción (La carta está disponible en [https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2012/carta-Brivudine\\_DHPC\\_RMS\\_03-08-2012.pdf](https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2012/carta-Brivudine_DHPC_RMS_03-08-2012.pdf))

Una nueva revisión de los casos notificados en España ha constatado que a pesar de las medidas informativas realizadas, el Sistema Español de Farmacovigilancia sigue recibiendo notificaciones de casos mortales debidos a la administración conjunta de brivudina y antineoplásicos que contienen 5-fluoropirimidinas. En concreto, desde la emisión de la nota en el año 2012, se han notificado 7 nuevos casos mortales. El consumo de brivudina a lo largo de estos años se ha mantenido estable.

**Es por ello que la AEMPS considera necesario recordar de nuevo a los profesionales sanitarios que:**

- No debe administrarse Nervinex (brivudina) a pacientes que estén recibiendo quimioterapia antineoplásica especialmente si están tratados con 5-fluorouracilo incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (por ejemplo capecitabina, floxuridina, tegafur) y combinación de fármacos que contengan estos principios activos u otras 5-fluoropirimidinas, ya que brivudina provoca un aumento de la toxicidad de las 5-fluoropirimidinas que puede conducir a la muerte del paciente.
- Es indispensable que, antes de prescribir Nervinex (brivudina) el médico se asegure de que el paciente no está recibiendo quimioterapia antineoplásica ni ninguna preparación tópica que contenga 5-fluorouracilo.
- Es necesario respetar un intervalo mínimo de 4 semanas entre la finalización del tratamiento con brivudina y el comienzo del tratamiento con medicamentos 5-fluoropirimidínicos. Como precaución adicional, debe monitorizarse la actividad de la enzima dihidropirimidina dehidrogenasa antes de empezar un tratamiento con medicamentos tipo 5-fluoropirimidina en pacientes que hayan sido tratados recientemente con brivudina.
- En caso de administración accidental de 5-fluorouracilo o medicamentos relacionados, a pacientes tratados con brivudina, ambos medicamentos deberán ser interrumpidos y deberán tomarse medidas inmediatas para reducir la toxicidad de las fluoropirimidinas. Se recomienda una rápida hospitalización así como medidas para prevenir infecciones sistémicas y la deshidratación.

## 5.- FINGOLIMOD ( ▼ GILENYA): NUEVAS CONTRAINDICACIONES DE USO EN PACIENTES CON PATOLOGÍA CARDIACA SUBYACENTE Y RECOMENDACIONES DE REVISIONES DERMATOLÓGICAS (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 11/2017)

---

- Tras la última evaluación periódica de los datos de seguridad de Gilenya (fingolimod) se recomienda a los profesionales sanitarios:
- No utilizar Gilenya en pacientes con afecciones cardíacas subyacentes, su uso en estos pacientes está actualmente contraindicado.
- Vigilar la aparición de lesiones cutáneas y hacer una evaluación de la piel al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses según criterio médico.

Gilenya es el único medicamento con fingolimod actualmente autorizado en España. Se encuentra indicado en monoterapia, como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa (ver su ficha técnica para una información más detallada).

El riesgo de aparición de alteraciones graves en el ritmo cardíaco asociado a la administración de fingolimod es conocido y por ello ya se recogen precauciones especiales tanto en la ficha técnica como en la información sobre prevención de riesgos de Gilenya (materiales informativos sobre seguridad disponible en <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=11677005> )

No obstante, durante la última evaluación periódica de los datos de seguridad de este medicamento, el análisis acumulado de los casos de alteraciones cardíacas ha puesto de manifiesto un destacado número de pacientes que desarrollaron arritmias ventriculares polimórficas tras la administración de fingolimod.

Entre los casos descritos se encuentran cuadros de fibrilación ventricular y de muerte súbita. En los pacientes fallecidos se observó que existían antecedentes personales de algún tipo de patología cardíaca.

**En base a ello y al objeto de minimizar el riesgo de aparición de reacciones adversas graves en pacientes con afecciones cardíacas subyacentes, se ha contraindicado la administración de fingolimod en caso de:**

- Pacientes con infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada o insuficiencia cardíaca clase III/IV de la New York Heart Association en los seis meses previos.
- Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento con antiarrítmicos de la clase Ia o clase III.
- Pacientes con bloqueo auriculo-ventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz tipo II o bloqueo AV de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, si no portan marcapasos.
- Pacientes con intervalo QT basal  $\geq$  500 milisegundos.

Adicionalmente la AEMPS informa que durante la última evaluación periódica de los datos de seguridad que acaba de mencionarse también ha sido revisado el conocido efecto inmunosupresor de fingolimod (puede consultarse la NI MUH (FV), 12/2015 en [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH\\_FV\\_12-fingolimod-gilenya.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_12-fingolimod-gilenya.htm) )

Dentro de dicho contexto, se recuerda a los profesionales sanitarios que tal efecto predispone a los pacientes a un mayor riesgo de sufrir infecciones, así como al desarrollo de linfomas y de otras neoplasias malignas, especialmente cutáneas.

En relación con estas últimas, se han notificado casos de carcinoma de células basales así como de otras neoplasias de la piel entre las que se incluyen: melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de Merckel y sarcomas de Kaposi. **Por ello, se recomienda a los profesionales sanitarios:**

- Vigilar las lesiones cutáneas y llevar a cabo una evaluación de la piel, al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses según criterio médico.
- Advertir a los pacientes que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deberán recibir fototerapia con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.

Tanto a la ficha técnica como al prospecto de Gilenya serán actualizados para incorporar toda esta nueva información.

## **6.- CLADRIBINA (LEUSTATIN®, LITAK®): RIESGO DE LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 13/2017)**

- Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con cladribina. En los casos notificados, el diagnóstico de LMP se realizó desde 6 meses hasta varios años después de finalizar el tratamiento.
- Se recomienda realizar un diagnóstico diferencial ante la posible aparición de LMP en pacientes que presenten nuevos síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales o empeoramiento de los preexistentes.
- Si se sospecha LMP, el tratamiento con cladibrina debe suspenderse.

Cladribina es un nucleósido análogo de purina actualmente comercializado en España con indicaciones oncológicas bajo los nombres comerciales de Leustatin® y Litak®. Sus indicaciones actualmente autorizadas son el tratamiento de leucemia de células pilosas (LCP) (Leustatin y Litak) y leucemia linfocítica crónica (indicación autorizada para Leustatin). Puede consultarse información detallada en las fichas técnicas de ambos medicamentos.

Actualmente, también se encuentra autorizado pero no comercializado el medicamento Mavenclad, que contiene cladribina, indicado para el tratamiento de esclerosis múltiple.

Cladribina puede producir inmunosupresión y linfopenia prolongada.

Se han notificado en la Unión Europea varios casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociados al uso de cladribina que cumplen criterios de certeza diagnóstica<sup>1</sup>, y han sido evaluados con los criterios actuales de evidencia de asociación con LMP<sup>2</sup>. De ellos, uno tuvo desenlace mortal<sup>3</sup> con un diagnóstico claro y sin factores de confusión identificados (p. ej. tratamientos concomitantes o patologías que pudieran asociarse a LMP).

La LMP es una enfermedad rara, desmielinizante y potencialmente mortal que afecta al sistema nervioso central, provocada por la reactivación del virus John Cunningham (JC). Se cree que la LMP tiene lugar tras una reactivación del virus JC en el entorno de una inmunodeficiencia severa.

En los casos notificados, el diagnóstico de LMP se realizó desde los 6 meses hasta varios años después de finalizar el tratamiento con cladribina. Adicionalmente, existe una clara plausibilidad biológica ya que la linfopenia prolongada inducida por cladribina es un factor de riesgo potencial de la LMP.

#### **La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:**

- Realizar un diagnóstico diferencial ante la posible aparición de LMP en los pacientes que presenten nuevos síntomas neurológicos o empeoramiento de los preexistentes.
- Suspender el tratamiento con cladribina en aquellos pacientes con sospecha de LMP.

La ficha técnica y prospecto de estos medicamentos se actualizará con esta nueva información.

#### **Referencias**

1.-Mentzer D, Prestel J, Adams O, Gold R, Hartung HP, Hengel H, et al. Case definition for progressive multifocal leukoencephalopathy following treatment with monoclonal antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(9):927-33.

2.-Segec A, Keller-Stanislawski B, Vermeer NS, Macchiarulo C, Straus SM, Hidalgo-Simon A, et al. Strategy in Regulatory Decision-Making for Management of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(5):502-5.

2.-Alstadhaug KB, Fykse Halstensen R, Odeh F. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic mastocytosis treated with cladribine. *Journal of Clinical Virology*. 2017;88:17-20.

## NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE RAM MEDIANTE TARJETA AMARILLA

### ¿QUÉ NOTIFICAR?

1. Cualquier sospecha de reacción adversa de los medicamentos de nueva comercialización (menos de 5 años en el mercado).
2. Del resto de medicamentos, interesa especialmente:
  - las reacciones no descritas previamente en su ficha técnica
  - las reacciones graves, es decir, aquellas que hayan provocado fallecimientos, ingresos hospitalarios o incapacidades de cualquier tipo
  - las acontecidas en los grupos de población más vulnerables: niños, ancianos, embarazadas
  - las provocadas por las vacunas
  - las derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de los medicamentos (incluyendo las causadas por uso fuera de las indicaciones aprobadas o por errores de medicación).

### ¿COMO NOTIFICAR?

- Directamente a su servicio de farmacia mediante la “tarjeta amarilla” de cumplimentación manual.
- De manera electrónica en [www.ceuta.es/sanidad](http://www.ceuta.es/sanidad) o en <https://www.notificaRam.es>

### ¿DONDE CONSEGUIR LA TARJETA AMARILLA?

- En el Servicio de Farmacia de la Consejería de Sanidad y Consumo
- En el Servicio de Farmacia de su ámbito profesional
- En los Colegios Oficiales de la rama sanitaria
- En [www.ceuta.es/sanidad](http://www.ceuta.es/sanidad)

*NOTIFIQUE TODAS LAS RAM DE MEDICAMENTOS CON ESTE PICTOGRAMA (▼) DELANTE DEL NOMBRE*

- Todas las Notas informativas sobre seguridad en medicamentos están disponibles en <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/home.htm>
- Los informes mensuales de medicamentos de la AEMPS y las fichas técnicas están en: <http://www.aemps.gob.es>
- Las cartas de los TAC pueden ser consultadas en: [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas\\_segProfSani.htm](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas_segProfSani.htm)



Ciudad Autónoma de Ceuta  
Consejería de Sanidad y Consumo



Sistema Español de Farmacovigilancia

**Consejo de Redacción:** Mauricio Vázquez Cantero; Ana Isabel Rivas Pérez  
**Tfno:** 856200680; **Fax:** 856200723  
**E-mail:** [boletin@ceuta.es](mailto:boletin@ceuta.es) **Web:** [www.ceuta.es/sanidad](http://www.ceuta.es/sanidad)

**Edita:** Consejería de Sanidad Servicios Sociales, Menores e Igualdad  
**I.S.S.N:** 1988-8880. **Depósito Legal:** CE.95-2007