

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 7, n.º 2 • març - abril 2009



Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Leucoencefalopatia multifocal progressiva:  
un efecte advers greu
- Què cal notificar

## Leucoencefalopatia multifocal progressiva: un efecte advers greu ■

La leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) és una malaltia neurològica desmielinitzant rara i greu, causada per la reactivació del poliomavirus JC al sistema nerviós central, i clàssicament s'associa a situacions d'immunosupressió greu.<sup>1</sup> El virus és latent fins a un 80% de les persones sanes i la malaltia només es manifesta quan el sistema immunitari està molt compromès. Els factors que condueixen a l'activació del virus JC no són ben coneguts, però s'han relacionat amb una disminució de la immunitat cel·lular mediada per limfòcits T.<sup>2</sup>

En pacients amb infecció per VIH la LMP té una incidència de fins a un 6%. A més de la infecció per VIH, altres malalties i tractaments s'han associat a la LMP, tot i que amb menys freqüència. La LMP també s'ha descrit en pacients amb càncer (leucèmia, limfoma), en immunodeficiències congènites o idiopàtiques, en pacients trasplantats, en pacients amb malalties inflamatòries cròniques, i en pacients que reben tractaments crònics amb corticoides o immunosupressors.<sup>3</sup>

La clínica és ràpidament progressiva i es manifesta amb dèficits neurològics focals, com parestèsies, trastorns visuals, alteració de la marxa, atàxia, hemi-

parèsia, deteriorament cognitiu i canvis conductuals. El diagnòstic inclou troballes típiques a la ressonància magnètica i la detecció del virus JC a líquid cefaloraquídi.<sup>4</sup> No hi ha un tractament eficaç i el desenllaç sol ser mortal o bé deixa importants seqüeles neurològiques.<sup>1,2</sup> No obstant això, en cas de causa farmacològica, un diagnòstic precoç i la retirada del fàrmac sospitós per tal de recuperar la resposta immunitària podrien ser determinants en el tractament de la LMP en pacients sense VIH.<sup>3</sup>

La notificació de casos d'aquesta malaltia en pacients que prenen alguns anticossos monoclonals per a malalties autoimmunes o inflamatòries<sup>5</sup> ha augmentat la preocupació per la seguretat d'aquests fàrmacs, n'ha motivat noves anàlisis de la relació benefici-risc, i fins i tot la retirada del mercat d'un d'ells, l'efalizumab.

### ■ Fàrmacs associats amb LMP

En els darrers mesos, s'ha identificat una associació entre la LMP i l'ús d'alguns anticossos monoclonals com el **natalizumab** (Tysabri<sup>®</sup>, indicat per al tractament de l'esclerosi múltiple), el **rituximab** (Mabthera<sup>®</sup>, indicat en el limfoma no Hodgkinià i en l'artritis reumatoide activa greu) i l'**efalizumab** (Raptiva<sup>®</sup>, indicat en la psoriasi moderada-greu).

Fins a finals de juliol de 2008, es varen notificar dos casos a Europa de LMP en pacients amb esclerosi múltiple que van rebre **natalizumab** en monoterà-

pia durant 14 i 17 mesos.<sup>6</sup> Aquests casos s'afegien a uns altres dos (un d'ells mortal) identificats durant els assaigs clínics en pacients tractats amb natalizumab en combinació amb interferó beta-1a durant més de dos anys. Per aquest motiu, l'agost de 2008 l'AEMPS va fer pública una nota informativa<sup>7</sup> per recordar aquest risc, es van fer recomanacions d'ús per als professionals sanitaris i es va anunciar que es mantenia una relació benefici-risc favorable en les condicions d'ús autoritzades per al tractament de l'esclerosi múltiple (vegeu Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2008; 6: 16).

El desembre de 2006, l'FDA ja va alertar de la notificació de dos casos mortals de LMP en pacients amb lupus eritematós sistèmic tractats amb **rituximab**.<sup>8</sup> El juny de 2008 es va notificar el primer cas de LMP en un pacient tractat per una artritis reumatoide, 18 mesos després de la darrera dosi de rituximab; el pacient també havia estat exposat a quimioteràpia per un càncer orofaríngi. Fins al juliol de 2008 s'han registrat a tot el món 76 casos sospitosos de LMP en pacients tractats amb rituximab, principalment en indicacions oncològiques, però cinc dels casos eren en pacients tractats per malalties autoimmunes (lupus eritematós sistèmic –dos casos–, artritis reumatoide, granulomatosi de Wegener i vasculitis –un cas amb cadascuna–).<sup>9</sup> Tots els casos tenien múltiples factors de risc de LMP, com la pròpia malaltia de base, altres tractaments immunosupressors o quimioteràpia. Actualment, la fitxa tècnica europea de rituximab inclou infeccions bacterianes, víriques i fúngiques, i reactivació d'hepatitis B i del virus JC (LMP) com a possibles reaccions adverses.<sup>10</sup>

Per a l'**efalizumab** ja s'havia descrit un risc d'infeccions greus l'any 2005. La notificació de tres casos confirmats (dos d'ells mortals, el setembre i el novembre de 2008) i un altre probable de LMP en pacients tractats amb efalizumab durant més de tres anys per una psoriasi, ha estat motiu d'una revaluació de la seva relació benefici-risc pel Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'Agència Europea de Medicaments (EMA). Atès que els efectes beneficiosos de l'efalizumab són moderats, que disposem d'altres alternatives terapèutiques, i que la psoriasi —tot i que pot ser incapacitant— no sol comprometre la vida del pacient, es va concloure que el risc de LMP no és acceptable i que per tant la relació benefici-risc és desfavorable. El passat 19 de febrer, l'AEMPS va informar de la suspensió de comercialització de l'efalizumab.<sup>11</sup>

Tot i que el mecanisme d'acció d'aquests anticossos monoclonals sembla més específic que el d'altres immunosupressors, encara hi ha moltes incerteses sobre la seva seguretat en pacients amb infeccions

víriques cròniques o latents, i els mecanismes patogènics pels quals podrien induir la reactivació del virus JC no han estat establerts.<sup>5</sup>

En qualsevol cas, l'aparició d'una LMP es veu afavorida pels tractaments que produeixen immunosupressió o suposen una alteració del sistema immunològic. Per tant, en pacients tractats amb natalizumab o rituximab que presentin dèficits neurològics, cal incloure la LMP en el diagnòstic diferencial amb un alt grau de sospita, a fi de diagnosticar-la precoçment. Recordem que la clínica pot ser difícil de diferenciar de les manifestacions neurològiques de l'esclerosi múltiple o de les malalties reumàtiques.<sup>2,5,6</sup>

Altres fàrmacs immunosupressors associats a casos de LMP que inclouen advertències sobre el risc de LMP a les seves fitxes tècniques són: alemtuzumab, fludarabina, nelarabina i micofenolat de mofetil.<sup>12</sup>

## Notificacions de casos de LMP

Fins al gener de 2009, al Regne Unit s'han rebut 16 notificacions de sospita de LMP, tres de les quals van ser mortals.<sup>12</sup> Els fàrmacs implicats amb més freqüència van ser la ciclofosfamida (5 casos), el rituximab (5), la epirubicina (3) i la fludarabina (3). A Catalunya, fins a l'abril de 2009, s'han notificat dos casos de LMP en els quals el fàrmac implicat ha estat el micofenolat de mofetil en combinació amb corticoides. La notificació de casos sospitosos de LMP ens ajudarà a conèixer millor aquesta reacció adversa greu i els fàrmacs que s'hi associen.

## Bibliografia

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases, 6<sup>a</sup> ed. Filadèlfia: Churchill Livingstone; 2005.
2. Boren EJ, Cheema GS, Naguwa SM, Ansari AA, Gershwin ME. The emergence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in rheumatic diseases. *J Autoimmun* 2008; 30: 90-98.
3. Hartman EA, Huang D. Update on PML: Lessons from the HIV uninfected and new insights in pathogenesis and treatment. *Current HIV/AIDS Reports* 2008; 5: 112-19.
4. Huang D, Cossoy M, Li M, Choi D, Taeye A, Staugaitis SM, et al. Inflammatory progressive multifocal leukoencephalopathy in human immunodeficiency virus-negative patients. *Ann Neurol* 2007; 62: 34-39.
5. Kuehn BM. Rare neurological condition linked to newer monoclonal antibody biologics. *JAMA* 2009; 301: 1423-24.
6. Hartung HP. New cases of progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with natalizumab. *Lancet Neurol* 2009; 8: 28-31.
7. [http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NL\\_2008-15.pdf](http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NL_2008-15.pdf) (consultat 10 maig 2009)
8. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/rituximab/default.htm> (consultat 10 maig 2009)
9. Anònim. Drug Safety Update 2008; 2: 3-4.
10. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Mabthera/H-165-PI-es.pdf> (consultat 10 maig 2009)
11. [http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NL\\_2009-03\\_raptiva.pdf](http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NL_2009-03_raptiva.pdf) (consultat 10 maig 2009)
12. Anònim. Drug Safety Update 2009; 2: 9-10.

# Què cal notificar ■

L'objectiu principal del Programa de Targeta Groga és la identificació de reaccions adverses prèviament desconegudes. No obstant això, la notificació espontània també és útil per a caracteritzar millor problemes de seguretat dels medicaments, tot i que siguin reaccions ja descrites. Per això és convenient notificar qualsevol efecte indesitjat, però és essencial que es notifiquin els següents:

- Totes les sospites de **reaccions desconegudes o inesperades**.
- Totes les sospites de **reaccions greus o mortals**, les que **requereixin ingrés hospitalari o allarguin l'estada hospitalària**, les que tinguin **efectes irreversibles**, i les que siguin **malformacions congènites**.
- Totes les sospites de reaccions en pacients tractats amb **fàrmacs de recent introducció** en terapèutica, identificats amb el triangle groc. Us re-

cordem alguns d'aquests fàrmacs en el quadre adjunt.

Quan notifiqueu, recordeu que cal donar totes les dades disponibles dels medicaments que pren el pacient, i també d'altres substàncies amb acció farmacològica com complements dietètics o plantes medicinals. Si es coneix la **marca comercial** i la **presentació** exacta del medicament, cal indicar-ho. A més, en el cas dels medicaments biològics com vacunes, hemoderivats (immunoglobulines, albúmina, factors de la coagulació,..), biotecnològics (anticossos monoclonals, interleucines, hormones, factors de creixement) i les teràpies avançades (teràpia gènica, cel·lular o tisular), és recomanable anotar el número de **lot** administrat al pacient. Davant d'un problema de seguretat amb aquests tipus de medicaments, disposar d'aquesta informació facilitarà establir la seva traçabilitat i permetrà assignar la reacció adversa a un medicament concret. En qualsevol cas, no deixeu de notificar si no disposeu d'aquestes dades.

## Fàrmacs comercialitzats a Espanya en els darrers dos anys

abatacept (Orencia®) – immunosupressor per al tractament de l'artritis reumatoide  
aliskirèn (Rasilez®) – antihipertensiu inhibidor directe de la renina  
anidulafungina (Ecalta®) – antifúngic per a la candidiasi invasiva  
atomoxetina (Strattera®) – psicoestimulant per al trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat  
carbetocina (Duratobal®) – Agonista de l'oxitocina per a la reducció de la hemorràgia postpart  
carbonat de lantà hidratat (Fosrenol®) – per a la hiperfosfatèmia en pacients amb insuficiència renal crònica (IRC) sotmesos a hemodiàlisi o diàlisi peritoneal  
clofarabina (Evoltra®) – antineoplàstic per a la leucèmia limfoblàstica aguda  
dabigatran (Pradaxa®) – anticoagulant oral inhibidor directe de la trombina  
darunavir (Prezista®) – antiretroviral inhibidor de la proteasa per a la infecció del VIH  
dasatinib (Sprycel®) – inhibidor de la proteïna cinasa per a la leucèmia mieloide crònica i la leucèmia limfoblàstica aguda  
deferasirox (Exjade®) – quelant per a la sobrecàrrega de ferro per transfusions sanguínies freqüents  
eculizumab (Soliris®) – anticòs monoclonal per al tractament de l'hemorràgia paroxística nocturna  
entecavir (Baraclude®) – antivíric per a la infecció crònica pel virus de l'hepatitis B  
epoetina delta (Dynepo®) – eritropoetina per a l'anèmia de la insuficiència renal crònica  
epoetina zeta (Retacrit®) – eritropoetina per a l'anèmia de la insuficiència renal crònica  
exenatida (Byetta®) – hipoglucemiant per a la diabetis de tipus 2  
fesoterodina (Toviaz®) – antagonista muscarínic per al tractament de la incontinència d'orina  
gadoversetamida (Optimark®) – agent de diagnòstic per a ressonància magnètica  
idursulfasa (Elaprase®) – enzim per a la mucopolisacariidosi tipus II (síndrome de Hunter)  
ivabradina (Procoralan®) – antianginós  
lapatinib (Tyverb®) – antineoplàstic inhibidor de la proteïna cinasa per al tractament del càncer de mama  
lenalidomida (Revlimid®) – antineoplàstic per al tractament del mieloma múltiple  
maraviroc (Celsentri®) – antiretroviral antagonista del receptor CCR5 per a la infecció del VIH  
natalizumab (Tysabri®) – anticòs monoclonal per a l'esclerosi múltiple  
nilotinib (Tasigna®) – inhibidor de la tirosina cinasa per a la leucèmia mieloide crònica cromosoma Filadèlfia positiu  
oseltamivir (Tamiflu®) – antivíric per a la prevenció i tractament de la grip  
panitumumab (Vectibix®) – anticòs monoclonal per al tractament del càncer colorectal metastàtic  
paliperidona (Invega®) – antipsicòtic per al tractament de l'esquizofrènia  
perflutren (Luminy®) – agent de diagnòstic per a ecografia  
raltegravir (Isentress®) – antiretroviral inhibidor de la transferència de la integrasa per al tractament de pacients amb infecció per VIH  
ranibizumab (Lucentis®) – anticòs monoclonal per a la DMAE neovascular

rufinamida (Inovelon®) – antiepilèptic per al tractament de la síndrome de Lennox-Gastaut  
sitagliptina (Januvia®) – hipogluquemiant oral per a la diabetis de tipus 2  
sitaxentan (Thelin®) – antagonista de l'endotelina per a la hipertensió pulmonar  
sorafenib (Nexavar®) – citostàtic per al carcinoma renal avançat i/o metastàtic  
sunitinib (Sutent®) – citostàtic per al carcinoma renal avançat i tumors malignes de l'estroma gastrointestinal (GIST)  
telbivudina (Sebivo®) – antivíric per a l'hepatitis crònica pel virus de l'hepatitis B  
temsirolimús (Torisel®) – antineoplàstic per al tractament del carcinoma renal  
trabectedina (Yondelis®) – antineoplàstic per al sarcoma avançat de teixits tous  
vareniclina (Champix®) – agonista nicotínic per a la deshabitució del tabac  
vildagliptina (Galvus®) – hipogluquemiant oral per a la diabetis de tipus 2  
virus del papil·loma humà (Cervarix®, Gardasil®) – vacuna per a la prevenció del càncer cervical  
ziconotida (Prialt®) – analgèsic d'administració intratecal per al dolor greu crònic

## Feu la vostra subscripció al Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya en format electrònic

A partir del proper número, la distribució d'aquest butlletí només es farà per via electrònica.

Per tant, cal que ens feu arribar l'adreça de correu electrònic on el voleu rebre a:

[farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

També el podeu descarregar a l'adreça:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir1847/butfarma.htm>

Recordeu que podeu notificar les sospites de reaccions adverses a:

<https://www.icf.uab.es/farmavigila/tarjetag/formulari/targeta.asp>

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

**Director** David Elvira.

**Comitè editorial** Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria Garcia, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

**Subscripcions:** Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. [www.icf.uab.cat](http://www.icf.uab.cat), o bé a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003



[www.gencat.cat/salut](http://www.gencat.cat/salut)