ANÁLISIS DUPLICIDAD TERAPÉUTICA
L04 – AGENTES INMUNOSUPRESORES

Clasificación ATC

L04A – INMUNOSUPRESORES

L04AA: INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS

Abatacept
Leflunomida
Eculizumab
Belimumab
Belatacept
Everolimus
Sirolimus
Micofenólico, ácido
Inmunoglobulina linfocitaria
Inmunoglobulina timocítica (conejo)
Fingolimod
Natalizumab
Vedolizumab

L04AB: INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA

Adalimumab
Certolizumab
Etanercept
Golimumab
Infliximab
Nivolumab

L04AC: INHIBIDORES DE LA INTERLEUCINA

Anakinra
Basiliximab
Ustekinumab
Canakinumab
Tocilizumab

L04AD: INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

Ciclosporina
Tacrólimus

L04AX: OTROS INMUNOSUPRESORES

Azatioprina
Lenalidomida
Pomalidomida
Pirfenidona

1. Análisis de duplicidades a nivel 4 de la ATC

L04AA - INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS

Abatacept se emplea para la artritis reumatoide y la artritis idiopatica juvenil poliarticular.

A nivel de principio activo, se considera duplicidad la prescripción conjunta de la forma subcutánea y la forma intravenosa, por no ser necesaria la administración de ambas presentaciones. La dosis de mantenimiento recomendada es de 250mg vía intravenosa cada 4 semanas o de 125mg vía subcutánea cada semana.

SUBGRUPO L04AA Abatacept	+	SUBGRUPO L04AA Abatacept	DUPLICIDAD

Leflunomida se emplea para la artritis reumatoide activa como un "fármaco antirreumático modificador de la enfermedad" (FARME) y para la artritis psoriásica activa (efectos inmunomoduladores - inmunosupresores, actúa como agente antiproliferativo y desarrolla propiedades antiinflamatorias).

La administración concomitante de las diferentes presentaciones farmacéuticas de leflunomida, comprimidos de 10, 20 y 100mg, se considera duplicidad. No es necesaria la combinación para administrar las dosis recomendadas: 100mg como dosis de carga y 10-20mg como dosis de mantenimiento.

SUBGRUPO L04AA Leflunomida	+	SUBGRUPO L04AA Leflunomida	DUPLICIDAD

La combinación de ambos principios activos no se considera duplicidad. Según la ficha técnica, no se han identificado problemas de seguridad importantes con el uso de leflunomida en combinación con abatacept y se trata de una combinación eficaz.

SUBGRUPO L04AA Abatacept	+	SUBGRUPO L04AA Leflunomida	INDICADO

Eculizumab se emplea en hemoglobinuria paroxística nocturna y síndrome hemolítico urémico atípico.

Solo existe una presentación, vial de 300mg/30mL, por lo que su combinación se considera duplicidad.

SUBGRUPO L04AA Eculizumab	+	SUBGRUPO L04AA Eculizumab	DUPLICIDAD

Tanto entre principios activos del mismo subgrupo como de diferentes subgrupos terapéuticos no se considera duplicidad su asociación, debido a que no comparten indicación terapéutica.

Belimumab se emplea en el tratamiento adyuvante en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento estándar.

La asociación de las diferentes presentaciones comercializadas, vial de 120mg y 400mg, no se considera duplicidad. Puede ser necesario para alcanzar la dosis a administrar: 10 mg/kg, administrados los días 0, 14, 28 y posteriormente cada 4 semanas.

SUBGRUPO L04AA Belimumab	+	SUBGRUPO L04AA Belimumab	INDICADO

Tampoco se considera duplicidad la administración conjunta con otros inmunosupresores utilizados en el LES, como el ácido micofenólico.

SUBGRUPO L04AA Belimumab	+	SUBGRUPO L04AA Micofenolato	INDICADO

Belatacept está indicado en combinación con corticosteroides y ácido micofenólico, para la profilaxis del rechazo del trasplante en pacientes adultos que reciben un trasplante renal.

Solo existe una presentación, vial de 250mg, por lo que su combinación se considera duplicidad.

SUBGRUPO L04AA Belatacept	+	SUBGRUPO L04AA Belatacept	DUPLICIDAD

Everolimus se emplea para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con bajo a moderado riesgo inmunológico que reciben un trasplante renal o cardíaco alogénico. También está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben un trasplante hepático. Fuera de ficha técnica se utiliza en enfermedades autoinmunes.

A nivel de principio activo la asociación de diferentes presentaciones farmacéuticas, comprimidos de 0,1-0,25-0,5-0,75-1mg, no se considera duplicidad porque puede ser necesario individualizar la dosis hasta alcanzar concentraciones terapéuticas.

SUBGRUPO L04AA Everolimus	+	SUBGRUPO L04AA Everolimus	INDICADO

Sirolimus se emplea para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos que presentan de bajo a moderado riesgo inmunológico, sometidos a un trasplante renal (inhibe m-TOR). Fuera de ficha técnica se utiliza en enfermedades autoinmunes, en trasplante hematopoyético y en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped.

La administración concomitante de las diferentes presentaciones de sirolimus en comprimidos (0,5-1-2mg) no se considera duplicidad. Sin embargo, la asociación entre comprimidos y solución sí se considera duplicidad.

SUBGRUPO L04AA Sirolimus (comprimidos)	+	SUBGRUPO L04AA Sirolimus (comprimidos)	INDICADO
SUBGRUPO L04AA Sirolimus (comprimidos)	+	SUBGRUPO L04AA Sirolimus (solución)	DUPLICIDAD

Entre principios activos del mismo subgrupo que se utilizan en trasplantes, la asociación de sirolimus con everolimus se considera duplicidad ya que comparte mecanismo de acción, actuando sobre la Molécula Diana de la Rapamicina en mamíferos (mTOR).

SUBGRUPO L04AA Sirolimus	+	SUBGRUPO L04AA Everolimus	DUPLICIDAD

El **ácido micofenólico** se emplea para la profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes sometidos a trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático, en combinación con ciclosporina y corticosteroides. Fuera de ficha técnica se utiliza en trasplante hematopoyético, en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped y en enfermedades autoinmunes: vasculitis recalcitrante, dermatomiositis, aplasia medular, enfermedad de Crohn, psoriasis.

A nivel de principio activo se considera duplicidad la administración concomitante de las diferentes formas farmacéuticas (cápsulas, comprimidos, solución y vial) por no ser necesaria la administración de varias formas para alcanzar concentraciones terapéuticas. El acido micofenólico (como sal sódica) y micofenolato mofetilo no deberían intercambiarse o sustituirse indiscriminadamente, dado que sus perfiles farmacocinéticos son diferentes.

SUBGRUPO L04AA Micofenolato	+	SUBGRUPO L04AA Micofenolato	DUPLICIDAD FORMAS FARMACÉUTICAS

La **inmunoglobulina antilinfocitaria** está indicada, en combinación con otros medicamentos inmunosupresores, en la prevención y tratamiento del rechazo

agudo en pacientes con trasplante renal y en la enfermedad de injerto contra huésped en adultos tras un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas procedentes de sangre periférica o médula ósea. Fuera de ficha técnica se utiliza en aplasia medular.

La asociación de las diferentes presentaciones, vial de 20mg/mL en 5mL y en 10mL, no se considera duplicidad porque puede ser necesario para alcanzar la dosis a administrar: 2-9mg/kg.

SUBGRUPO L04AA Inmunoglobulina antilinfocitaria	+	SUBGRUPO L04AA Inmunoglobulina antilinfocitaria	INDICADO

La **Inmunoglobulina timocítica** (conejo) se emplea en:

- Prevención y tratamiento de episodios de rechazo en trasplante renal.
- Profilaxis de episodios de rechazo en el trasplante de progenitores hematopoyéticos de donantes no emparentados.
- Como tratamiento inmunosupresor de la anemia aplásica grave en pacientes no respondedores a tratamiento previo inmunosupresor con inmunoglobulina antitimocítica equina.

Solo existe una presentación, vial de 5mg/mL, por lo que su combinación se considera duplicidad.

SUBGRUPO L04AA Inmunoglobulina timocitíca	+	SUBGRUPO L04AA Inmunoglobulina timocitíca	DUPLICIDAD

Se considera duplicidad asociar inmunoglobulinas antilinfocitarias con inmunoglobulina antitimocítica de conejo porque comparten mecanismo de acción (ambas actúan reduciendo los linfocitos T).

SUBGRUPO L04AA Inmunoglobulina antilinfocitaria	+	SUBGRUPO L04AA Inmunoglobulina timocítica	DUPLICIDAD

Fingolimod está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa.

Solo existe una presentación, cápsulas de 0,5mg, por lo que su combinación se considera duplicidad.

SUBGRUPO L04AA Fingolimod	+	SUBGRUPO L04AA Fingolimod	DUPLICIDAD

Natalizumab se emplea como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en la esclerosis múltiple remitente recidivante muy activa.

Solo existe una presentación, vial de 300mg/15mL, por lo que su combinación se considera duplicidad.

SUBGRUPO L04AA Natalizumab	+	SUBGRUPO L04AA Natalizumab	DUPLICIDAD

Se considera duplicidad asociar fingolimod con natalizumab ya que comparten indicación y se deben administrar en monoterapia.

SUBGRUPO L04AA Fingolimod	+	SUBGRUPO L04AA Natalizumab	DUPLICIDAD

Vedolizumab está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa y de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα).

Solo existe una presentación, cápsulas de 0,5mg, por lo que su combinación se considera duplicidad.

SUBGRUPO L04AA Vedolizumab	+	SUBGRUPO L04AA Vedolizumab	DUPLICIDAD

L04AB: INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA

Adalimumab se emplea en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, espondiloartritis axial, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y enfermedad de Crohn pediátrica.

Certolizumab está indicado en artritis reumatoide, espondiloartritis axial y artritis psoriásica.

Etanercept se emplea en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis en placas y psoriasis pediátrica en placas. Fuera de ficha técnica se ha utilizado en enfermedad de injerto contra huésped refractario a varias líneas de inmunosupresión.

Golimumab se emplea en artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y colitis ulcerosa.

Infliximab se emplea en artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis en placas, colitis ulcerosa, enfermedad Crohn en adultos y enfermedad Crohn en pediatría. Fuera de ficha técnica se ha utilizado en enfermedad de injerto contra huésped refractario a varias líneas de inmunosupresión.

La prescripción concomitante del mismo principio activo se considera duplicidad para todos los fármacos del grupo, así como la combinación con cualquiera de ellos debido a que comparten mecanismo de acción (inhiben el factor de necrosis tumoral alfa e impiden la unión con sus receptores, lo que provoca una modulación de la respuesta biológica a esta citoquina pro-inflamatoria) salvo en el caso de asociar diferentes presentaciones farmacéuticas de etanercept, que se permitirá su prescripción de forma alterna mediante justificación del formulario en situación especial.

SUBGRUPO L04AB Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab Nivolumab	+	SUBGRUPO L04AB Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab Nivolumab	DUPLICIDAD
SUBGRUPO L04AB Etanercept	+	SUBGRUPO L04AB Etanercept	OFF-LABEL

L04AC: INHIBIDORES DE LA INTERLEUCINA

Anakinra tiene como indicación el tratamiento de los signos y síntomas de la artritis reumatoide en combinación con metotrexato, en aquellos pacientes que no hayan respondido bien a la administración de metotrexato solo.

Solo existe una presentación, jeringas precargadas de 100mg, por lo que su combinación se considera duplicidad.

SUBGRUPO L04AC Anakinra	+	SUBGRUPO L04AC Anakinra	DUPLICIDAD

Tocilizumab está indicado en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil sistémica y artritis idiopática juvenil poliarticular.

La asociación de las diferentes presentaciones, vial de 20mg/mL en 4mL y en 10mL, no se considera duplicidad porque puede ser necesario para alcanzar la dosis a administrar: 8mg/kg.

SUBGRUPO L04AC Tocilizumab	+	SUBGRUPO L04AC Tocilizumab	INDICADO

Ustekinumab se emplea en psoriasis en placa y artritis psoriásica.

Solo existe una presentación, jeringas precargadas de 45mg, por lo que su combinación se considera duplicidad.

SUBGRUPO L04AC Ustekinumab	+	SUBGRUPO L04AC Ustekinumab	DUPLICIDAD

Canakinumab está indicado en el tratamiento de síndromes periódicos asociados a la criopirina (Síndrome de Muckle-Wells (MWS),☐ Enfermedad Neonatal Multisistémica Inflamatoria (NOMID) / Síndrome Infantil Neurológico Cutáneo y Articular Crónico (CINCA),☐ Manifestaciones graves del Síndrome Autoinflamatorio Familiar inducido por el frío (FCAS) / Urticaria Familiar Fría), artritis idiopática juvenil sistémica y gota artrítica.

Solo existe una presentación, vial de 150mg, por lo que su combinación se considera duplicidad.

SUBGRUPO L04AC Canakinumab	+	SUBGRUPO L04AC Canakinumab	DUPLICIDAD

La administración concomitante de cualquiera de estos cuatro principios activos se considera duplicidad, porque no se recomienda el tratamiento combinado con terapias biológicas en este tipo de patologías.

SUBGRUPO L04AC Anakinra	+	SUBGRUPO L04AC Tocilizumab Ustekinumab Canakinumab	DUPLICIDAD
SUBGRUPO L04AC Tocilizumab	+	SUBGRUPO L04AC Anakinra Ustekinumab Canakinumab	DUPLICIDAD
SUBGRUPO L04AC Ustekinumab	+	SUBGRUPO L04AC Anakinra Tocilizumab Canakinumab	DUPLICIDAD
SUBGRUPO L04AC Canakinumab	+	SUBGRUPO L04AC Anakinra Tocilizumab Ustekinumab	DUPLICIDAD

Basiliximab está indicado en la profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal alogénico de novo en pacientes adultos y pediátricos. Fuera de ficha técnica se utiliza en trasplante hematopoyético y en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped.

Solo existe una presentación, vial de 20mg, por lo que su combinación se considera duplicidad.

SUBGRUPO L04AC Basiliximab	+	SUBGRUPO L04AC Basiliximab	DUPLICIDAD

Entre principios activos del mismo subgrupo no se considera duplicidad su asociación debido a que no comparten indicación.

L04AD: INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

La **ciclosporina** está indicada en:

- Trasplantes: trasplante de órganos alogénicos de riñón, hígado, corazón, corazón-pulmón, pulmón y páncreas, trasplante de médula ósea (única indicación para forma parenteral). Profilaxis y tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).
- Enfermedades autoinmunes: uveítis endógena, psoriasis (psoriasis severa en placas), síndrome nefrótico, artritis reumatoide activa severa, dermatitis atópica

Fuera de ficha técnica se utiliza en aplasia medular.

La administración concomitante de las diferentes presentaciones de ciclosporina en cápsulas no se considera duplicidad porque puede ser necesario para alcanzar niveles terapéuticos. Sin embargo, la asociación entre las diferentes formas farmacéuticas, cápsulas, ampollas y solución sí se considera duplicidad.

SUBGRUPO L04AD Ciclosporina	+	SUBGRUPO L04AD Ciclosporina	DUPLICIDAD FORMAS FARMACÉUTICAS

El **tacrólimus** está indicado en:

- Profilaxis del rechazo del trasplante en receptores adultos de aloinjertos renales, cardiacos o hepáticos.
- Tratamiento del rechazo de aloinjertos resistente a los tratamientos con otros medicamentos inmunosupresores en pacientes adultos.

Fuera de ficha técnica se utiliza en trasplante hematopoyético, en la profilaxis y en el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped, en aplasia medular y en la enfermedad de Crohn.

La administración conjunta de las diferentes formas farmacéuticas (cápsulas, comprimidos, sobres y vial) de tacrólimus se considera duplicidad. No se considera

duplicidad la administración concomitante de presentaciones de una misma forma farmacéutica.

SUBGRUPO L04AD Tacrólimus	+	SUBGRUPO L04AD Tacrólimus	DUPLICIDAD FORMAS FARMACÉUTICAS

La combinación de ciclosporina y tacrólimus se considera duplicidad porque comparten mecanismo de acción, ambos fármacos son inhibidores de la calcineurina.

SUBGRUPO L04AD Ciclosporina	+	SUBGRUPO L04AD Tacrólimus	DUPLICIDAD

L04AX: OTROS INMUNOSUPRESORES

Azatioprina se emplea para el aumento de la supervivencia de los trasplantes de órganos asociado a esteroides y/u otro agente inmunosupresor, en enfermedad inflamatoria intestinal de moderada a grave, esclerosis múltiple recurrente-remitente clínicamente definida, psoriasis y formas graves de enfermedades inmunitarias: artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, polimiositis, hepatitis crónica activa autoinmune, pénfigo vulgar, poliarteritis nodosa, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática y pioderma gangrenoso.

La asociación de las diferentes presentaciones de azatioprina, comprimidos y vial de 50mg, se considera duplicidad.

SUBGRUPO L04AX Azatioprina	+	SUBGRUPO L04AX Azatioprina	DUPLICIDAD

No presenta ninguna duplicidad con otros fármacos del subgrupo por no compartir indicación.

Lenalidomida se emplea en mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos.

La administración concomitante de las diferentes presentaciones farmacéuticas de lenalidomida, cápsulas de 5, 10, 15, 25mg, se considera duplicidad. No es necesaria la combinación para administrar las dosis recomendadas: 25mg como dosis inicial y 15, 10 y 5mg como diferentes niveles de reducción de dosis según el grado de neutropenia y tromocitopenia.

SUBGRUPO L04AX Lenalidomida	+	SUBGRUPO L04AX Lenalidomida	DUPLICIDAD

Pomalidomida está indicada en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

La administración conjunta de las diferentes presentaciones de pomalidomida, cápsulas de 3 y 4mg, se considera duplicidad. No se deben combinar para alcanzar las dosis recomendadas: 4mg como dosis inicial y 3mg como reducción de dosis según el grado de neutropenia y tromocitopenia.

SUBGRUPO L04AX Pomalidomida	+	SUBGRUPO L04AX Pomalidomida	DUPLICIDAD

La combinación de lenalidomida con pomalidomida se considera duplicidad, por no estar recomendada la administración conjunta y compartir mecanismo de acción (inhibición de la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales y potenciación de la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos natural
killer).

SUBGRUPO L04AX Lenalidomida	+	SUBGRUPO L04AX Pomalidomida	DUPLICIDAD

Pirfenidona se está indicado en adultos para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada

La administración conjunta de las diferentes presentaciones de pirfenidona, cápsulas de 267mg 63 unidades o 252 unidades, se considera duplicidad. No se deben combinar para alcanzar la dosis diaria recomendada: 9 cápsulas/día.

SUBGRUPO L04AX Pirfenidona	+	SUBGRUPO L04AX Pirfenidona	DUPLICIDAD

No presenta ninguna duplicidad con otros fármacos del grupo por no compartir indicación.

2. Análisis de duplicidades a nivel 3 de la ATC

En relación a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) de origen biológico, se considera duplicidad cualquier combinación de terapia biológica, por no estar recomendada su asociación.

En ensayos clínicos controlados con placebo, los pacientes que recibieron la combinación de un **antagonista del TNF** con **abatacept** experimentaron un aumento de infecciones en general y de infecciones graves en comparación con los pacientes tratados con antagonistas del TNF y placebo, por tanto la asociación se considera duplicidad (ficha técnica).

SUBGRUPO L04AA Abatacept	+	SUBGRUPO L04AB Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab Nivolumab	DUPLICIDAD

Tampoco existe evidencia en eficacia ni seguridad de la combinación de **abatacept** con **anakinra**, **tociluzimab**, **ustekinumab** ni **canakinumab**.

SUBGRUPO L04AA Abatacept	+	SUBGRUPO L04AC Anakinra Tocilizumab Canakinumab Ustekinumab	DUPLICIDAD

Respecto al uso concomitante entre **anti-TNF** e **inhibidores de la inteleukina**, en ensayos clínicos se han observado infecciones graves con el uso concurrente de anakinra y etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con el uso de etanercept solo. Por la naturaleza de los efectos adversos observados en la terapia combinada de etanercept y anakinra, la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF puede producir una toxicidad similar. Por lo tanto, no se recomienda su asociación, considerándose duplicidad. Tampoco hay experiencia asociado a tocilizumab, canakinumab ni ustekinumab en el uso con antagonistas del TNF u otros tratamientos biológicos para la artritis reumatoide, considerándose duplicidad.

SUBGRUPO L04AB Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab Nivolumab	+	SUBGRUPO L04AC Anakinra Tocilizumab Canakinumab Ustekinumab	DUPLICIDAD

En relación a los FARMEs no biológicos, como leflunomida, ciclosporina, tacrólimus o azatioprina, en combinación con fármacos biológicos, todas las posibles combinaciones entre ellos son válidas teniendo en cuenta las indicaciones.

Dado que las combinaciones de leflunomida, ciclosporina, tacrólimus o azatioprina entre sí o con metotrexato se pueden utilizar en la práctica clínica ante pacientes seleccionados no se consideran una duplicidad terapéutica, aunque sería conveniente que el programa advirtiera de la presencia combinada de estos fármacos. En el caso de enfermedades digestivas o dermatológicas donde se utilicen estos fármacos, existe duplicidad para la combinación de ciclosporina o azatioprina con metotrexato, sin embargo no ocurre lo mismo en el caso de patologías reumáticas.

SUBGRUPO L01BA Metotrexato	+	SUBGRUPO L04AD Ciclosporina Tacrólimus	POSIBLE DUPLICIDAD
SUBGRUPO L01BA Metotrexato	+	SUBGRUPO L04AX Azatioprina	POSIBLE DUPLICIDAD

En el caso de la inmunosupresión asociada a trasplantes, la combinación de **belatacept** con los inhibidores de la calcineurina, **ciclosporina** o **tacrólimus**, se considera duplicidad a nivel del mecanismo de acción.

SUBGRUPO L04AA Belatacept	+	SUBGRUPO L04AD Ciclosporina Tacrólimus	DUPLICIDAD

No se considera duplicidad asociar everolimus o sirolimus con basiliximab, ciclosporina, tacrólimus o azatioprina, dado que puede darse el caso que pacientes, por intolerancia o inadecuado control, lleguen a necesitar dicha combinación. Se acepta la combinación de micofenolato con basiliximab, everolimus, sirloimus, ciclosporina o tacrólimus. También está indicada la asociación inmunoglobulinas antilinfocitarias o timocíticas con otros inmunosupresores, como everolimus, sirolimus, micofenolato, ciclosporina, tacrólimus, basiliximab o azatioprina. No se ha observado interacción directa con corticosteroides, antagonistas de la purina, inhibidores de la calcineurina, o inhibidores de la mTOR. Sin embargo, la coadministración de estos medicamentos aumenta el riesgo de infección, trombocitopenia y anemia.

Las combinaciones utilizadas en hematología para trasplante hematopoyético y en la profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped son:

- Cisclosporina + metotrexate (+/-Inmunoglobulina anti linfocitaria)
- Ciclosporina + micofenolato de mofetilo(+/-Inmunoglobulina anti linfocitaria)
- Sirolimus + tacrólimus (+/-Inmunoglobulina anti linfocitaria)
- Sirolimus + ciclosporina (+/-Inmunoglobulina anti linfocitaria)
- Sirolimus + micofenolato de mofetilo (+/-Inmunoglobulina anti linfocitaria)
- Tacrólimus + micofenolato de mofetilo (+/-Inmunoglobulina anti linfocitaria)
- Ciclosporina + Inmunoglobulina anti linfocitaria

- Tacrólimus + Metotrexate

Para el tratamiento de la enfermedad de injerto contra receptor se utilizan estas mismas asociaciones combinadas con:

- Corticoides
- Corticoides + Inmunoglobulina anti linfocitaria
- Corticoides + basiliximab

En el caso de anemia hemolítica se utiliza de manera prioritaria azatioprina y no se suelen combinar los inmunosupresores entre sí.

No se recomienda la administración del ácido micofenólico con azatioprina, por tratarse de dos inmunosupresores antiproliferativos y no disponer de datos que aseguren una adecuada efectividad y seguridad.

SUBGRUPO L04AA Micofenolato	+	SUBGRUPO L04AX Azatioprina	DUPLICIDAD

Para los fármacos utilizados en el lupus eritematoso sistémico, no se considera duplicidad la administración conjunta de belimumab con otros inmunosupresores utilizados en el LES, como la azatioprina.

SUBGRUPO L04AA Belimumab	+	SUBGRUPO L04AX Azatioprina	INDICADO

En el caso de la inmunosupresión en esclerosis múltiple, sí que se considera duplicidad la administración de fingolimod o natalizumab junta a inmunosupresores como la azatioprina. No se ha establecido plenamente la seguridad y la eficacia en combinación con otros tratamientos inmunosupresores. El uso concomitante con estos fármacos puede incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, por lo que está contraindicado. Es posible que algunos pacientes hayan estado expuestos a fármacos inmunosupresores (p. ej., mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina). Estos fármacos pueden causar una inmunodepresión prolongada, incluso después de suspender la administración.

SUBGRUPO L04AA Fingolimod Natalizumab	+	SUBGRUPO L04AX Azatioprina	DUPLICIDAD

Bibliografía:

- Fichas técnicas de las especialidades comercializadas
- BOT Plus Web. Base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
- Micromedex® Healthcare Series
- Oppenheimer F. Trasplantomecum. Publicaciones Permanyer; 2006. ISBN 84-934784-3-1
- Protocolo de trasplante riñón-páncreas. Hospital Universitario "La Fe". Valencia. Servicio Nefrología/ Servicio Endocrinología/ Servicio de Urología/ Unidad de Cirugía y Transplante hepático. 2006
- Almenara L, Delgadob J, Crespo M, Segovia J. Situación actual del trasplante cardiaco en España. Rev Esp Cardiol. 2010;63(Supl 1):132-49
- Guía de Práctica Clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide en España. Sociedad Española de Reumatología. 2007 (disponible en : http://portal.guiasalud.es/web/guest/home. Consultado en febrero del 2011)
- Guía de utilización de terapias biológicas en pacientes con Enfermedades reumáticas inflamatorias. Servicio de Reumatología Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Versión Diciembre 2009
- Hernández C, Martínez-Prada C. Uso de fármacos modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2009;33:99-109

Revisado por:

- Mar Tormo – Hematología. Hospital Clínico.
- José Luís Piñana – Hematología. Hospital Clínico.
- Pilar Trénor – Reumatología. Hospital Clínico.
- Miguel Mínguez - Digestivo. Hospital Clínico.
- Inmaculada Molina y Encarna Montesinos - Dermatología. Hospital Clínico.

Validado por:

- Comisión de Uso Racional del Medicamento. Dpto Valencia-Clínico-Malvarrosa. 9 de diciembre del 2014.