

0018-20/CNFV/DFV/DNFD
1 de Junio del 2020.

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD

De: LICENCIADA ELVIA LAU
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

ALEMTUZUMAB: RESTRICCIONES ACTUALIZADAS Y REQUISITOS DE MONITOREO FORTALECIDOS LUEGO DE REVISIÓN DE REACCIONES CARDIOVASCULARES E INMUNOLOGICAS GRAVES

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULADORAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Autoridad Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), luego de efectuar la revisión sobre los beneficios y riesgos del alemtuzumab (incluidas las reacciones fatales) en el tratamiento de esclerosis múltiple, han concluido la evaluación beneficio-riesgo sobre el uso de alemtuzumab, y recomiendan restringir la indicación terapéutica, ampliar las situaciones en las que su uso está contraindicado y establecer estrictas medidas de monitorización y seguimiento de los pacientes desde antes de comenzar el tratamiento hasta al menos 48 horas tras su finalización.

Indicación restringida

Lemtrada (alemtuzumab) es un anticuerpo monoclonal autorizado para el tratamiento de adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente.

La revisión concluyó que las reacciones cardiovasculares graves rara vez pueden ocurrir dentro de 1 a 3 días de las infusiones de alemtuzumab en personas sin ningún factor de riesgo identificable. Las reacciones incluyeron isquemia miocárdica, hemorragia cerebral, disección arterial de las arterias cervicocefálicas, hemorragia alveolar pulmonar y trombocitopenia no inmune.

La revisión también encontró que las reacciones inmunomediadas impredecibles y potencialmente fatales pueden ocurrir dentro de los meses y hasta al menos 4 años después del tratamiento con alemtuzumab. Las reacciones incluyeron hepatitis autoinmune, linfocitosis hemofagocítica y hemofilia A adquirida. La revisión también identificó casos graves de reactivación del virus de Epstein-Barr informados después del tratamiento, incluida la hepatitis. Algunos pacientes desarrollaron más de un trastorno autoinmune después del tratamiento.

El alemtuzumab ahora solo debe usarse en adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente altamente activa si no han respondido a un curso de tratamiento completo y adecuado con otro tratamiento modificador de la enfermedad o si tienen esclerosis múltiple remitente-recurrente grave en rápida evolución. También se han introducido nuevas contraindicaciones y medidas de minimización de riesgos.

Frecuencias de reacciones reportadas

La frecuencia de trombocitopenia (incluidos los casos inmunes y no inmunes agudos) asociados con alemtuzumab es frecuente (afecta hasta 1 de cada 10 pacientes). La frecuencia de infarto de miocardio, hemorragia alveolar pulmonar y disección arterial no se conoce porque estas reacciones solo se observaron en el entorno posterior a la comercialización. Sin embargo, los informes estimados posteriores a la comercialización indican que la tasa de eventos que ocurrieron dentro de una semana de tratamiento fue de 2 casos por cada 10,000 pacientes de infarto de miocardio; 3.6 por 10,000 pacientes por accidente cerebrovascular; 1.6 por 10,000 pacientes para disección arterial; y 4.3 por 10,000 pacientes para hemorragia alveolar pulmonar.

La frecuencia de hemofilia A adquirida es poco frecuente (hasta 1 de cada 100 pacientes) y la frecuencia de linfocitosis hemofagocítica es rara (hasta 1 de cada 1000

pacientes). La frecuencia de la hepatitis autoinmune no se conoce, ya que esta reacción solo se observó en los entornos posteriores a la comercialización. La tasa estimada de notificación posterior a la comercialización fue de 10,7 casos de hepatitis autoinmune por cada 10.000 pacientes.

Recomendaciones para los Profesionales Sanitarios

El alemtuzumab solo debe usarse como terapia modificadora de la enfermedad en adultos con:

- Esclerosis múltiple remitente-recidivante altamente activa a pesar de un curso completo y adecuado de tratamiento con al menos una terapia de modificación de la enfermedad o
- Esclerosis múltiple remitente-recurrente severa de evolución rápida definida como 2 o más recaídas incapacitantes en 1 año, y con una o más lesiones potenciadoras de gadolinio en la resonancia magnética cerebral (IRM) o un aumento significativo en la carga de la lesión T2 en comparación con una resonancia magnética reciente.

Nuevas Contraindicaciones

Se añaden las siguientes contraindicaciones al tratamiento con alemtuzumab:

- Infecciones graves, hasta su completa resolución.
- Hipertensión arterial no controlada.
- Antecedentes de ictus; angina de pecho o infarto agudo de miocardio; disección arterial cervicocefálica.
- Coagulopatías o en tratamiento con medicamentos antiagregantes o anticoagulantes.
- Enfermedades autoinmunes concomitantes.

Requisitos de Monitoreo.

- El tratamiento con alemtuzumab deberá administrarse exclusivamente en hospitales que cuenten con unidad de cuidados intensivos.
- Se establecerá la siguiente monitorización de los pacientes:
 - Antes de iniciar la perfusión se realizará medición de constantes vitales, electrocardiograma basal y analítica (hemograma completo, transaminasas, creatinina sérica, función tiroidea, análisis de orina con microscopía).
 - Durante la perfusión se realizará una monitorización frecuente (al menos cada hora) de la frecuencia cardíaca, presión arterial y el estado general del paciente. Se suspenderá inmediatamente la administración de alemtuzumab en caso de aparición de síntomas clínicos que sugieran el desarrollo de una reacción adversa asociada a la perfusión.
 - Una vez finalizada la perfusión se deberá:
 - Mantener al paciente en observación durante al menos 2 horas. Si ha presentado síntomas sugestivos de reacción debida a la infusión, se mantendrá en observación hasta su completa resolución.
 - Realizar recuentos plaquetarios (los días 3 y 5 tras el primer ciclo de perfusión, y el día 3 tras ciclos posteriores).
 - Puesto que las reacciones adversas inmunomediadas pueden aparecer muy diferidamente, el seguimiento clínico de los pacientes deberá prolongarse hasta al menos 48 meses tras la administración de la última perfusión.

Recomendaciones para dar los Pacientes

Alertar a los pacientes que reciben alemtuzumab de los signos y síntomas de las reacciones adversas graves descritas dentro de unos días después de una infusión y buscar atención médica urgente si desarrollan lo siguiente:

- Dolor en el pecho, tos con sangre o dificultad para respirar
- Caída de la cara, dolor de cabeza intenso, dolor de cuello, debilidad en un lado o dificultad para hablar
- Piel u ojos que se tornan amarillo y orina oscura, dolor abdominal, sangrado o moretones fácilmente (signos de daño hepático)
- Fiebre, glándulas inflamadas, moretones o erupción cutánea.

Situación en Panamá:

A la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han recibido reportes con el uso del medicamento, sin embargo, no están relacionados con los riesgos descritos.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia, ha publicado en la página web del Ministerio de Salud en el enlace de "Notas de Seguridad de Medicamentos" (<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>) las siguientes notas de seguridad relacionadas a la seguridad del uso de alemtuzumab:

- Nota de Seguridad N° 051 del 14 de agosto de 2019, sobre restricciones de uso y requisitos de monitoreo por motivos de seguridad.
- Nota de Seguridad N° 011 del 28 de enero de 2019, sobre riesgos raros pero graves de apoplejía y desgarros en la pared de vasos sanguíneos en pacientes con esclerosis múltiple.

Mantendremos seguimiento al anuncio de seguridad publicado por la Autoridad Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido y de las recomendaciones del Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Ante las sospechas de reacciones adversas, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSAs), a través de los formularios correspondientes. Para la notificación de sospechas de reacciones a medicamentos está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales sanitarios. Se exhorta a los Profesionales de Salud y a los pacientes a tomar en consideración la información enunciada en esta nota de seguridad.

P.D. El objetivo de esta nota de seguridad es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales de Medicamentos. Por cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

Fuentes Bibliográficas:

1. Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA, Reino Unido) [en línea] <<https://www.gov.uk/drug-safety-update/letrada-alemtuzumab-updated-restrictions-and-strengthened-monitoring-requirements-following-review-of-serious-cardiovascular-and-immune-mediated-reactions>> [Consultada: 01/06/2020].
2. Agencia de Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS, España) [en línea] <<https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/alemtuzumab-letrada-nuevas-restricciones-de-uso/>> [Consultada: 01/06/2020].
3. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 01/06/2020]
4. Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 01/06/2020].

AQV-----Última Línea-----