

0196V/DNFD
Panamá, 21 de febrero de 2014

Para: **Profesionales De La Salud**
De: **MAGISTER ERIC CONTE**
Director Nacional de Farmacia y Drogas



RIESGO DE DAÑO HEPÁTICO, EN PACIENTES TRATADOS CON TEMOZOLOMIDA CON RESULTADOS HEPÁTICOS FATALES

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

La temozolomida es un agente alquilante indicado para el tratamiento de pacientes con:

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico concomitante con radioterapia (RT) y posteriormente como tratamiento en monoterapia en adultos.

Glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, en niños a partir de tres años de edad, adolescentes y pacientes adultos con glioma (tumor) maligno que presentan recurrencia o progresión después de terapia estándar.

Se ha reportado daño hepático, incluyendo falla hepática con resultado de muerte, en pacientes tratados con temozolomida. La función hepática del paciente debe ser analizada antes y durante el tratamiento con temozolomida.

Si los pacientes desarrollan importantes alteraciones de la función hepática los médicos deben considerar cuidadosamente los beneficios de continuar el tratamiento en comparación con el riesgo de daño hepático potencialmente grave.

Las reacciones adversa hepáticas son conocidos por estar asociados con temozolomida: las elevaciones de las enzimas hepáticas; hiperbilirrubinemia, colestasis y hepatitis se enumeran en la información actual de los productos.

En el Reino Unido a la fecha, se han recibido (8) ocho informes de reacciones adversas espontáneas de los trastornos hepáticos asociados con temozolomida. En Europa se ha realizado una revisión de los datos disponibles para la insuficiencia hepática y eventos similares con temozolomida después de los informes de daño hepático. Estos datos incluyen reportes de casos publicados.

La revisión identificó un total de 38 casos de insuficiencia hepática. Por lo general, la lesión hepática se inició con un aumento de las enzimas hepáticas después de varias semanas de tratamiento, y condujo a la colestasis (es la disminución del flujo normal de la bilis desde el hígado hasta el duodeno). Un resultado fatal de la insuficiencia hepática se informó en 30 de estos 38 casos. Los informes revisados incluyen los casos en que se observaron mejorías en las pruebas de función hepática (PFH) o síntomas de daño hepático después que se detuvo la temozolomida.

Sobre la base de la evidencia de la revisión, la ficha técnica de los prescriptores y los pacientes se actualizará para incluir información sobre el potencial de reacciones hepáticas graves, incluyendo la posibilidad de desenlace fatal. La información del producto también incluirá las

recomendaciones actualizadas para el control de la función hepática en los pacientes que recibieron temozolomida.

Posología y forma de administración:

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Temozolomida se administra en combinación con radioterapia focal (fase concomitante) seguido de hasta 6 ciclos de monoterapia con temozolomida (TMZ) (fase de monoterapia).

Población pediátrica

En pacientes de edad igual o superior a 3 años, sólo debe usarse TMZ en glioma maligno recurrente o progresivo. La experiencia en estos niños es muy limitada. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de TMZ en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

En base al análisis farmacocinético en pacientes de 19-78 años de edad, el aclaramiento de TMZ no se ve afectado por la edad. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad) parecen tener un aumento en el riesgo de neutropenia y trombocitopenia.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Hepatotoxicidad (Pacientes con disfunción hepática o renal)

Se han notificado lesiones hepáticas incluyendo insuficiencia hepática mortal en pacientes tratados con TMZ. Se deben determinar los valores basales de la función hepática antes de iniciar el tratamiento. Se debe evaluar el beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con temozolomida, incluyendo el riesgo potencial de insuficiencia hepática mortal. La toxicidad hepática puede aparecer varias semanas o más, después del último tratamiento con temozolomida.

Durante el tratamiento se deberá realizar semanalmente un hemograma completo. La administración de TMZ se deberá interrumpir o suspender permanentemente durante la fase concomitante de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica según la Tabla

<i>Interrupción o suspensión de la dosificación con TMZ durante el tratamiento concomitante de radioterapia y TMZ</i>		
Toxicidad	Interrupción de TMZ ^a	Suspensión de TMZ
Recuento Absoluto de Neutrófilos	$\geq 0,5$ y $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Recuento de Trombocitos	≥ 10 y $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 2 según CTC	Grado 3 ó 4 según CTC

a: El tratamiento con TMZ concomitante se puede continuar si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones: recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$, toxicidad no hematológica según CTC \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

SITUACIÓN EN PANAMÁ:

A la fecha el Centro Nacional de Farmacovigilancia no ha recibido reportes de sospecha de reacciones adversas de (riesgo de daño hepático, con resultados hepáticos fatales) por el uso de temozolomida.

En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados tres (03) productos que tiene temozolomida.

Principio Activo: La temozolomida		
Nombre Comercial	Elaborado por	Registro Sanitario Vigente
Temodal 20mg cápsula	Orion Corporation, de Filandia, acondicionado por Shering-Plough labo N.V. de Bélgica	RS- 63359
Temodal 100mg cápsula		RS-63606
Temodal 250mg cápsula		RS-63607
Dralitem 20mg cápsulas	Asofarma, S.A. de Guatemala	76232

Dralitem 100mg cápsulas		78572
Dralitem 140mg cápsulas		75540
Dralitem 180mg cápsulas		75529
Dralitem 250mg cápsulas		76235

Fuente: Base de datos de registro sanitario

El Centro Nacional de Farmacovigilancia recomienda a los profesionales de la salud:

- Temozolomida sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento oncológico de tumores cerebrales.
- La función hepática debe ser evaluada antes y durante el tratamiento de TMZ.
- Se deberá realizar semanalmente un hemograma completo. La administración de TMZ se deberá interrumpir o suspender permanentemente durante la fase concomitante de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica.
- Pruebas de función hepática (PFH): Esta prueba mide los niveles de bilirrubinas y enzimas del hígado en la sangre y es útil para evaluar la función hepática del individuo. PFH básicas se debe hacer antes de comenzar el tratamiento con temozolomida. Si estas pruebas son anormales, el médico debe considerar el equilibrio entre beneficios y riesgos a la hora de decidir si se debe iniciar el tratamiento.
- Tenga en cuenta que la toxicidad hepática puede ocurrir varias semanas después del inicio del tratamiento o después del último tratamiento con temozolomida.

Se exhorta a los profesionales de la salud y pacientes a tomar en consideración tanto las precauciones como las recomendaciones enunciadas en esta nota informativa.

Les recordamos reportar sus sospechas de Reacciones Adversas, Fallas Farmacéuticas y Fallas Terapéuticas a Medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono 512-9404, fax 512-9404/9196, e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa.

Le solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

Fuentes bibliográficas:

1. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON364167>
2. - http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000229/WC500035621.pdf

me-----última línea-----

“Cambio en la Salud, Un Compromiso de Todos”

APARTADO POSTAL 2048; PANAMÁ 1, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Fax: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa