

051/CNFV/DFV/DNFD
14 de agosto de 2019

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **LICENCIADA ELVIA C. LAU**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

ALEMTUZUMAB (LEMTRADA®) RESTRICCIONES DE USO Y REQUISITOS DE MONITOREO POR MOTIVOS DE SEGURIDAD.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA 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 **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**, informa que debido a la aparición de casos graves de reacciones adversas cardiovasculares y de mecanismo inmunológico relacionadas con el uso de Alemtuzumab (Lemtrada®), se ha iniciado una revisión del balance beneficio-riesgo en sus indicaciones autorizadas.

Alemtuzumab (Lemtrada®) es un anticuerpo monoclonal autorizado en España desde 2013, para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por resonancia magnética.

La gravedad de los casos identificados ha motivado el inicio de una revisión detallada de la información disponible a nivel europeo, con el fin de determinar si es necesario modificar las condiciones en las que este medicamento está autorizado.

Mientras está revisión se lleva a cabo se han adoptado medidas provisionales restringiendo la indicación autorizada para tratamientos que se inicien a partir de ahora a:

“Pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido, al menos, dos tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) o para los que el tratamiento con cualquier otro TME esté contraindicado o no sea adecuado”.

Para los pacientes en tratamiento actualmente en tratamiento con Alemtuzumab, se recomienda la monitorización de los signos vitales antes y durante la perfusión intravenosa del medicamento. En caso de observarse cambios clínicamente significativos en los mismos, es necesario suspender la perfusión y vigilar al paciente. Además, debe evaluarse la función hepática antes y durante el tratamiento con Alemtuzumab; en el caso de aparición de síntomas clínicos o valores analíticos alterados, solo se debe readministrar el medicamento tras una cuidadosa valoración.

Los pacientes que durante el tratamiento desarrollen signos relacionados con la activación inmunológica deben ser evaluados inmediatamente y descartar la posible aparición de linfohistiocitosis hemofagocítica.

Página 2

Nota 051/CNFV/DFV/DNFD

14 de agosto de 2019

Los casos identificados están relacionados con las siguientes reacciones adversas:

- Condiciones de tipo inmunológico: daño hepático incluyendo elevación de las transaminasas y hepatitis autoinmune, en algunos casos con desenlace mortal, así como linfocitosis hemofagocítica. Esta última puede aparecer desde unos meses hasta cuatro años después del inicio del tratamiento con Alemtuzumab.
- Reacciones adversas cardiovasculares con una relación temporal estrecha con la perfusión de Alemtuzumab (entre 1 y 3 días tras la misma): casos de hemorragia pulmonar alveolar, infarto de miocardio, ictus (isquémico y hemorrágico), disección arterial cervicocefálica.

La **Agencia Reguladora de Medicamentos de Reino Unido** (MHRA por sus siglas en inglés), informa que desde que se comercializó Alemtuzumab (Lemtrada) en el Reino Unido en 2014 y detallan los casos de reacciones cardiovasculares y de trastornos inmunomediados tras el uso de Alemtuzumab.

Casos de reacciones cardiovasculares.

El mecanismo subyacente para estas reacciones cardiovasculares no se ha determinado.

Hemorragia Pulmonar

Cinco pacientes desarrollaron hemorragia alveolar pulmonar dentro de un día de su última perfusión de Alemtuzumab. Los síntomas o signos informados incluyeron tos, hemoptisis, hipoxia y disnea. Estos casos posteriores a la comercialización no tuvieron factores de confusión.

Infarto de Miocardio

Se han notificado 10 casos de infarto de miocardio posteriores a la comercialización con niveles elevados de troponina dentro de las 48 horas posteriores a la última perfusión. De estos casos, 5 no tenían ningún factor de riesgo, y para 2 casos es difícil de establecer el papel de Alemtuzumab debido a otras posibles causas.

Disección Arterial

Se han notificado 6 casos posteriores a la comercialización de disección de la arteria vertebral y/o carótida, 4 de los cuales ocurrieron dentro de los 3 días posteriores a la última perfusión de Alemtuzumab. No hubo factores de riesgo para la disección arterial en 3 pacientes.

Ictus

13 pacientes experimentaron apoplejía (hemorrágica en 11 casos; isquémicas en 2) dentro de un día de la última infusión. Recientemente se publicó una serie de casos de 5 de estos pacientes sin factores de riesgo. Algunos pacientes tuvieron aumentos significativos en su presión arterial durante el tratamiento con Alemtuzumab.

Casos de Trastornos Inmunomediados

Las reacciones inmunomediadas que se describen a continuación generalmente ocurrieron alrededor de 6 meses después de la exposición al Alemtuzumab, por lo que pueden representar mecanismos autoinmunes secundarios.

Página 3
Nota 051/CNFV/DFV/DNFD
14 de agosto de 2019

Hepatitis Autoinmune

Se han informado varios casos de hepatitis autoinmune postcomercialización, incluidas 2 muertes después del tratamiento con Alemtuzumab, 2 de estos casos han sido publicados.

Linfocitosis Autoinmune

Se han informado 7 casos de linfocitosis hemofagocítica secundaria dentro de unos pocos meses a 4 años de comenzar el tratamiento. Estos eventos ocurrieron durante el uso postcomercialización del medicamento. No se pudo explicar una relación causal en 6 casos y se ha publicado una descripción de 2 de estos casos.

La linfocitosis hemofagocítica secundaria es un síndrome potencialmente mortal de activación inmune no controlada

Situación en Panamá

A la fecha en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados productos comerciales que contienen como principio activo alemtuzumab.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha publicado la siguiente nota informativa relacionada a la seguridad del uso de alemtuzumab, la cual se encuentra publicada en la página web del Ministerio de Salud en la sección de "Notas de Seguridad de Medicamentos" <https://minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>.

- ✓ Nota 011/CNFV/DFV/DNFD del 28 de enero de 2019, titulada: "Alemtuzumab: Riesgos raros pero grave de apoplejía y desgarro de la pared de vasos sanguíneos en pacientes con esclerosis múltiple".

Recomendaciones para los profesionales de la salud:

- **En el caso de nuevos tratamientos con Alemtuzumab, seguir estrictamente la indicación ahora restringida anteriormente.**
- **En los pacientes con tratamiento:**
 - ✓ **Monitorizar los signos vitales antes y durante la perfusión de Alemtuzumab. En el caso de aparición de cambios clínicamente significativos, suspender la perfusión.**
 - ✓ **Monitorizar la función hepática durante el tratamiento. En caso de aparición de sintomatología o valores analíticos alterados, valorar cuidadosamente la readministración del medicamento.**
 - ✓ **Evalúe de inmediato a los pacientes que desarrollen manifestaciones tempranas de activación inmunológica patológica y considere un diagnóstico de linfocitosis hemofagocítica.**
- **Informar a los pacientes tratados con Alemtuzumab sobre los signos y síntomas de daño hepático, enfermedad cardiovascular o linfocitosis hemofagocítica para que en caso de su aparición busquen atención médica inmediata.**

Página 4
Nota 051/CNFV/DFV/DNFD
14 de agosto de 2019

- **Se debe orientar a los pacientes sobre los síntomas de:**
- ✓ **Hemorragia pulmonar, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular y disección arterial a los pocos días de la infusión: los pacientes deben buscar atención médica urgente si desarrollan algún síntoma de estos trastornos.**
 - ✓ **Lesión hepática: los pacientes deben buscar atención médica urgente si desarrollan cualquier síntoma de lesión hepática, incluido dolor abdominal, ictericia, orina oscura y náuseas o vómitos inexplicables.**
 - ✓ **Linfocitosis hemofagocítica: los pacientes deben buscar atención médica inmediata si desarrollan fiebre, linfadenopatía, hematomas o erupciones cutáneas inexplicables, incluso si estos síntomas aparecen varios años después del tratamiento.**

Ante las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y falla terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSAL). Teléfono 512-9404; e-mail: fvigilancia@minsal.gob.pa.

Fuentes bibliográficas:

- Agencia Reguladora de Medicamentos de Reino Unido (MHRA), en línea, [Consultada: 13/08/19]
<https://www.gov.uk/drug-safety-update/lemtrada-alemtuzumab-and-serious-cardiovascular-and-immune-mediated-adverse-reactions-new-restrictions-to-use-and-strengthened-monitoring-requirements>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en línea, [Consultada: 13/08/19]
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI_MUH_FV-6-2019-alemtuzumab.htm

P.D.: El objetivo de esta alerta es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

JDL/ia-----última línea-----