

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

NOTA INFORMATIVA 09-20

09 de noviembre de 2020

NUEVA INFORMACION DE SEGURIDAD SOBRE ALEMTUZUMAB

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) de la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario del Ministerio de Salud, comunica a los profesionales de la salud sobre nueva información de seguridad para los medicamentos que contienen en su formulación el principio activo Alemtuzumab.

El Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad activa definida por hallazgos clínicos o de imagen.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS, por sus siglas), así como la Agencia Health Canada, comunicaron acerca de la restricción de la indicación aprobada debido a la aparición de casos graves de reacciones adversas cardiovasculares y de mecanismo inmunológico relacionadas con el uso de alemtuzumab.^{1,2}

Los casos identificados están relacionados con las siguientes reacciones adversas:

- Condiciones de tipo inmunológico: daño hepático incluyendo elevación de transaminasas y hepatitis autoinmune, en algunos casos con desenlace mortal, así como linfohistiocitosis 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) y disección arterial cervicocefálica.

La gravedad de los casos identificados en la revisión periódica de los datos de seguridad de alemtuzumab motivó el inicio de una revisión detallada de la información disponible a nivel

¹ <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/alemtuzumab-lemtrada-restricciones-de-uso-provisionales-por-motivos-de-seguridad/>

² <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/71299a-eng.php>

europeo, con el fin de determinar si es necesario modificar las condiciones en las que este medicamento está autorizado (procedimiento de arbitraje europeo).

Posteriormente, la AEMPS comunicó las principales conclusiones alcanzadas al finalizar la evaluación realizada por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) ³:

- Las reacciones adversas notificadas de isquemia e infarto de miocardio; accidente cerebrovascular hemorrágico; disección de las arterias cervicocefálicas; hemorragia alveolopulmonar y trombocitopenia pueden ocurrir inmediatamente o al poco tiempo de la administración de alemtuzumab.
- Las reacciones inmunomediadas (hepatitis autoinmune, hemofilia A y linfocitosis hemagofagocítica) pueden llegar a desarrollarse meses e incluso años después de que el paciente haya recibido la última dosis de alemtuzumab.
- Se deberán realizar estudios para caracterizar más detalladamente estos riesgos e identificar posibles factores que contribuyan a su aparición.

Con base en dichas conclusiones y a las recomendaciones establecidas por la AEMPS, el CNFV del Ministerio de Salud, comunica a los profesionales de la salud:

- El uso de alemtuzumab se restringe al tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa en los siguientes grupos de pacientes:
 - Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido un curso completo de tratamiento con algún medicamento de los denominados modificadores de la enfermedad.
 - Pacientes con enfermedad grave de evolución rápida, definida por la aparición de dos recaídas incapacitantes en un año, más visualización en la resonancia magnética cerebral de una o más lesiones captantes de gadolinio o un aumento significativo de las lesiones en T2 en comparación con resonancias recientes.
- Se añaden las siguientes contraindicaciones al tratamiento con alemtuzumab:
 - Infecciones graves, hasta su completa resolución.
 - Hipertensión arterial no controlada.

³https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-17-2019-Alemtuzumab.pdf?x71215

- 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.
- 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 cardiaca, 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.

El medicamento registrado en el Ministerio de Salud que contienen en su formulación el principio activo alemtuzumab es el siguiente:

Nombre	Registro Sanitario
LEMTRADA (ALEMTUZUMAB) 12 mg CONCENTRADOPARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN (10 mg/mL)	4132-AWP-9620

La información de seguridad de dicho medicamento ha sido actualizada y el CNFV se mantendrá en constante búsqueda y revisión de nuevos hallazgos que permitan complementar la nueva información de seguridad comunicada en esta nota informativa.

Finalmente, el CNFV recuerda la **importancia y el deber de reportar** cualquier sospecha de reacción adversa con los medicamentos que contienen alemtuzumab y con cualquier otro medicamento mediante el envío de la Tarjeta Amarilla (formato digital disponible en <http://www.ministeriodesalud.go.cr>) al Centro Nacional de Farmacovigilancia que se ubica en el Ministerio de Salud, San José, Distrito Hospital Calle 16, Avenidas 6 y 8, Cuarto piso del Edificio Norte, Tel/Fax: 2257-20-90 o a través del Sistema de Notificación en Línea llamado Noti-FACEDRA, mediante el siguiente link: <https://notificacentroamerica.net>.



ILEANA
HERRERA
GALLEGOS
(FIRMA)

Firmado digitalmente
por ILEANA HERRERA
GALLEGOS (FIRMA)
Fecha: 2020.11.09
13:11:07 -06'00'

Dra. Ileana Herrera Gallegos

Directora a.i

REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE INTERÉS SANITARIO

MVR