

008/CNFV/DFV/DNFD
28 de enero del 2019.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

Tristan de Brea

De: **MAGISTRA LISBETH TRISTAN DE BREA**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

RIESGO DE ENCEFALITIS MEDIADA POR EL SISTEMA INMUNITARIO VARIOS MESES DESPUES DE INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO CON DACLIZUMAB BETA (ZINBRYTA®)

EL DEPARTAMENTO 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 REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La **Autoridad Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA, por sus siglas en inglés)** informa que en marzo de 2018, se suspendió la autorización de comercialización de Zinbryta® (daclizumab beta) y el medicamento se retiró del mercado de la Unión Europea luego de informes de reacciones inmunitarias graves y potencialmente fatales que afectan al cerebro (incluida la encefalitis y la meningoencefalitis), el hígado y otros órganos (consulte Seguridad de los medicamentos Actualización, marzo de 2018). Se aconsejó a los médicos que vigilaran a los pacientes al menos una vez al mes y con mayor frecuencia según lo indicado clínicamente, hasta 6 meses después de la última dosis.

En agosto de 2018, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) fue informada por el titular de la autorización de comercialización de casos de encefalitis relacionada con el sistema inmunitario que se produjo después de la interrupción de Zinbryta (ver descripción a continuación). En agosto de 2018, el titular de la autorización de comercialización emitió una carta a los profesionales de la salud para informarles de este riesgo y de las recomendaciones actualizadas. MHRA está emitiendo más consejos en este artículo, siguiendo las recomendaciones del Grupo Asesor de Expertos en Farmacovigilancia del Reino Unido.

El seguimiento de la encefalitis debe continuar durante 12 meses después de la interrupción de daclizumab. Informe a todos los pacientes que hayan dejado de tomar daclizumab y a sus cuidadores sobre los síntomas comunes de la encefalitis y la necesidad de comunicarse con su médico de inmediato si se presentan.

Casos de encefalitis con receptores anti-NMDA, incluidos los síntomas de presentación

Al 10 de julio de 2018, se habían notificado 7 casos de encefalitis después de la interrupción del tratamiento con Daclizumab; 2 de ellos se confirmaron como encefalitis anti-receptor de NMDA (incluido 1 paciente del Reino Unido). Se informó que algunos de los otros casos de encefalitis involucraron erupción cutánea, eccema, aumento de las enzimas hepáticas, afectación de la piel, eosinofilia y / o infiltrados eosinófilos.

Los casos reportados de encefalitis con receptor anti-NMDA ocurrieron alrededor de 3 a 4 meses después de la interrupción de Zinbryta. Los pacientes con encefalitis con receptor anti-NMDA se presentaron con dolor de cabeza, fiebre, vómitos, confusión, temblor, trastornos visuales y convulsiones.

La encefalitis autoinmune puede ser un trastorno severo y persistentemente debilitante. Puede ser fatal, pero se puede tratar con una recuperación total o sustancial, especialmente si se diagnostica temprano y con un manejo multidisciplinario rápido. Cuando se informó el resultado, la mayoría de los pacientes en estos casos no se han recuperado completamente. La frecuencia de encefalitis autoinmune en asociación con daclizumab es desconocida.

Caso de encefalitis asociada a IgG GFAP α

El 15 de julio de 2018, una publicación describió un caso de encefalitis asociada a IgG con GFAP α que responde a esteroides en un paciente en tratamiento con daclizumab. El paciente demostró un comportamiento agresivo y ocasionalmente expresó pensamientos suicidas, luego 4 meses después ingresó en el hospital debido a la disartria fluctuante, la pérdida progresiva de memoria, la fatiga y la depresión. La paciente fue tratada con metilprednisolona e intercambio de plasma y mejoró parcialmente.

Diagnóstico de la encefalitis autoinmune.

Se aconseja a los médicos que estén atentos a cualquier síntoma que sugiera una encefalitis autoinmune e informen a todos los pacientes tratados previamente con daclizumab y a sus cuidadores sobre los posibles síntomas de presentación y qué hacer si ocurren.

Si los pacientes con esclerosis múltiple presentan síntomas atípicos, especialmente síntomas neuropsiquiátricos, se debe realizar una historia clínica completa del fármaco y, en caso de encontrarse previamente expuesto a daclizumab, debe darse un alto índice de sospecha clínica de encefalitis autoinmune.

Si se sospecha un caso de encefalitis en un paciente que ha suspendido daclizumab, los médicos deben realizar pruebas de anticuerpos del receptor NMDA en líquido cefalorraquídeo y suero. Dado que también se ha informado un caso reciente de encefalitis anti-GFAP, también se deben realizar 4 pruebas para un amplio panel de autoanticuerpos (por ejemplo, antígenos para la superficie de las células neuronales y proteínas sinápticas).

Asegurar la revisión de todos los casos sospechosos por un especialista en el diagnóstico y tratamiento de la encefalitis autoinmune. Es importante tener en cuenta que muchos pacientes pueden no tener los anticuerpos típicos de la encefalitis autoinmune, por lo que puede ser necesario un diagnóstico clínico y no estar respaldado por las investigaciones.

Consejos para profesionales de la salud:

- ❖ Se han presentado casos de encefalitis mediada por el sistema inmunitario, incluida la encefalitis por el receptor anti-N-metil-D-aspartato (NMDA), después de suspender el tratamiento con daclizumab.
- ❖ Los prescriptores deben comunicarse con los pacientes que hayan suspendido el tratamiento con daclizumab y sus cuidadores y aconsejarles que se comuniquen de inmediato si se presenta alguno de los síntomas prodrómicos comunes o síntomas neuropsiquiátricos, conductuales, neurológicos, cognitivos o relacionados con el movimiento a principios de la enfermedad.
- ❖ En pacientes con síntomas neuropsiquiátricos atípicos, debe darse un alto índice de sospecha clínica para la encefalitis autoinmune.
- ❖ Se recomienda a los médicos que estén atentos a cualquier síntoma que sugiera una encefalitis autoinmune; la monitorización de la encefalitis debe continuar durante 12 meses después de la interrupción del tratamiento con Daclizumab.

- ❖ Se conoce un caso de encefalitis asociada a la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), inmunoglobulina G (IgG) en un paciente que está siendo tratado con daclizumab, recientemente informado en la literatura.
- ❖ Si sospecha de encefalitis en un paciente que ha suspendido daclizumab, considere realizar una prueba para un amplio panel de autoanticuerpos (por ejemplo, antígenos para la superficie de las células neuronales y proteínas sinápticas), incluido el anticuerpo anti-receptor de NMDA en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en el suero tan pronto como sea posible.
- ❖ Asegurar la revisión de todos los casos sospechosos por un especialista en diagnóstico y manejo de la encefalitis autoinmune.

Situación en Panamá:

Hasta la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) no se han recibido notificaciones de sospecha de reacciones adversas asociadas al principio activo **Daclizumab beta**. Sin embargo, mantendremos un seguimiento al anuncio de seguridad realizado en este comunicado, y cuando exista mayor información disponible se comunicará.

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

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 Regulatoras Internacionales de Medicamentos. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Por cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

Fuentes Bibliográficas:

1. Autoridad Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido [en línea] < <https://www.gov.uk/drug-safety-update/daclizumab-beta-zinbryta-risk-of-immune-mediated-encephalitis-some-cases-several-months-after-stopping-treatment>
2. Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacias Y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 28/01/19.]

SL -----última línea-----

“SISTEMA HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS”

APARTADO POSTAL 2048; PANAMÁ 1. PANAMÁ

Teléfonos: (507) 212-9404/ 9162 y Facsimile: 212-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa