

0854/CNFV/DNFD
Panamá, 16 de julio 2014

Para: **Profesionales Sanitarios**



De: **MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA INFORMATIVA

LENALIDOMIDA: RIESGOS DE REACCIONES ADVERSAS GRAVES A NIVEL HEPÁTICO

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 Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido (MHRA por sus siglas en inglés) en su comunicado informa sobre el riesgo de reacciones adversas hepáticas graves con el uso de lenalidomida, por lo que recomienda vigilancia rutinaria de la función hepática.

Las elevaciones de las enzimas hepáticas ocurren en 1 a 10 pacientes de cada 100 pacientes tratados con lenalidomida para el mieloma múltiple en los ensayos clínicos, las lesiones hepáticas graves como insuficiencia hepática aguda, hepatitis tóxica, hepatitis hepatocelular y hepática colestásica se han reportado en <1% de los pacientes tratados.

La función hepática debe ser monitoreada rutinariamente (con la misma frecuencia que se realiza la monitorización hematológica), especialmente en pacientes con antecedentes o infección viral del hígado concurrente y cuando lenalidomida se administra al mismo tiempo con otros medicamentos conocidos por estar asociados a lesiones en el hígado.

Las reacciones hepáticas adversas sospechosas han sido reportadas en general en <1% de los pacientes tratados. Las reacciones presentadas fueron las siguientes:

- ❖ Con un 58.7% siendo las más comunes de las reacciones adversas están los resultados de investigación hepática anormales y signos clínicos y síntomas de los trastornos hepáticos.
- ❖ El 17.2% de las reacciones adversas hepáticas reportadas incluye la insuficiencia hepática, fibrosis y cirrosis.
- ❖ El 13.8% presentaron colestasis e ictericia de origen hepático.
- ❖ El 10% de los informes restantes describen la hepatitis no infecciosa, la coagulación relacionada con el hígado y los trastornos de la coagulación y las neoplasias.
- ❖ En 5% de los casos el resultado fue fatal.

En muchos de los casos, entre ellos la mayoría de los que tuvieron desenlace fatal existía factores de riesgo de enfermedad hepática, tales como: historial de trastornos hepáticos y renales, incluyendo la hepatitis viral; progresión de mieloma, mieloma del hígado, quimioterapia previa, infección o sepsis y medicaciones concomitantes que causan daño hepático, particularmente antibióticos.

De las nueve (9) biopsias de hígado realizadas en pacientes con reacciones hepáticas, seis (6) mostraron evidencia histológica de la lesión hepática inducida por fármacos. Además, también habido un número considerable de casos en los que la función hepática se ha mejorado con la interrupción de la lenalidomida, algunos casos de reexposición positiva y algunos casos de reexposición negativa en una dosis más baja.

La evidencia sugiere que la lenalidomida puede estar asociada con el daño hepático inducido por fármacos.

Las reacciones hepáticas más comunes observadas en los pacientes tratados con lenalidomida son anomalías de las enzimas hepáticas que presentan lesión hepatocelular y/o con un patrón de colestasis. Las elevaciones de las enzimas hepáticas con frecuencia ocurren relativamente después del inicio del tratamiento de lenalidomida. El tiempo medio de aparición parece ser 41 días, pero las reacciones han sido reportadas después de tres años del inicio de tratamiento. Las primeras elevaciones de las enzimas hepáticas suelen ser moderadas y pueden normalizarse sin progresar a una toxicidad hepática.

La lesión hepática grave, debido al uso de lenalidomida se ha reportado en un número relativamente pequeño de pacientes y parece ser idiosincrasia. Factores que pueden afectar el riesgo de daño hepático grave con lenalidomida son: elevación de las enzimas hepáticas, enfermedad hepática viral pre-existente, tratamiento concomitante con medicamentos hepatotóxicos conocidos y la edad avanzada.

Situación en Panamá:

En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados con el principio activo **Lenalidomida** los siguientes productos:

Producto	Registro Sanitario	Fecha de Expiración del Registro Sanitario	Fabricante
Revlimid 10mg Cápsulas	75887	29 de octubre de 2015	Celgene Europe Limited de Reino Unido
Revlimid 25mg Cápsulas	75888	29 de octubre de 2015	Celgene Europe Limited de Reino Unido
Revlimid 15mg Cápsulas	80342	30 de enero de 2017	Celgene Europe Limited de Reino Unido
Revlimid 5mg Cápsulas	80341	30 de enero de 2017	Celgene Europe Limited de Reino Unido
Lenalidomida 25mg Cápsula	78968	19 de agosto de 2016	Naprod Life Sciences PVT. LTD. de India

El Centro Nacional de Farmacovigilancia recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Realizar control de rutina de la función hepática (con la misma frecuencia que se realiza la monitorización hematológica) a todos los pacientes que reciben lenalidomida. Esto es particularmente importante en pacientes que con historia o infección viral del hígado concurrente.
- Los médicos deben considerar la posibilidad de lesión hepática inducida por la lenalidomida en pacientes con deterioro de la función hepática que no tengan otra explicación o causa.
- El deterioro de la función hepática generalmente se resuelve cuando se suspende el tratamiento con lenalidomida. Una vez que los parámetros de función hepática anormales vuelven a su nivel, la reanudación del tratamiento con lenalidomida a dosis más bajas pueden ser considerados.
- Se les recuerda que lenalidomida se excreta principalmente por el riñón, por lo que es importante ajustar las dosis de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal para evitar altos niveles en plasma que pueden aumentar el riesgo de hepatotoxicidad grave, así como los efectos

secundarios hematológicos.

- Las recomendaciones de monitoreo hematológico para la lenalidomida son las siguientes: recuento completo de células sanguíneas, incluyendo recuento de glóbulos blancos con fórmula leucocitaria, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito se debe realizar al inicio del estudio, todas las semanas durante las primeras 8 semanas de tratamiento con lenalidomida y luego mensualmente para monitorear las citopenias.

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. Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios de Reino Unido
<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON228748> [Consulta: 02/07/14].

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.

IA-----última línea-----