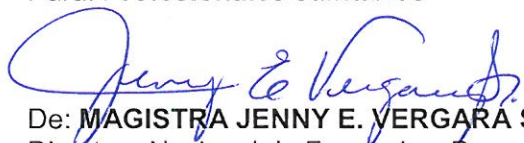


011/CNFV/DFV/DNFD

Panamá, 21 de enero de 2015

Para: Profesionales sanitarios


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



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

NATALIZUMAB (TYSABRI®) ASOCIADO A LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

Natalizumab es un anticuerpo humanizado recombinante anti- α 4-integrina indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia para la esclerosis múltiple remitente-recidivante en pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con interferón beta; o bien en pacientes con enfermedad grave de evolución muy rápida¹.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad subaguda progresiva del sistema nervioso central causada por la reactivación del virus JC, predominantemente en pacientes inmunodeprimidos y que suele provocar una discapacidad grave o la muerte. La sintomatología de la LMP es muy similar a un brote de esclerosis múltiple¹.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informó a los profesionales sanitarios acerca de las conclusiones de la revisión realizada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) sobre el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva asociado al uso de natalizumab (Tysabri®)¹.

Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

- ❖ Natalizumab es un medicamento eficaz en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante muy activa que no han respondido a interferón beta o cuando la enfermedad es grave y empeora de forma muy rápida, existiendo muy pocas alternativas de tratamiento para este tipo de pacientes. Sobre la base de los datos actualmente disponibles, se considera que Tysabri® mantiene un balance beneficio/riesgo favorable en sus indicaciones autorizadas¹.
- ❖ El riesgo de desarrollar LMP parece aumentar a partir de los dos años de tratamiento. Hasta el 20 de enero de 2010 se reportaron 31 casos de LMP confirmada asociados al uso de natalizumab a nivel mundial, de los cuales 23 pacientes habían recibido Tysabri® durante más de dos años. Se estima que han recibido tratamiento con Tysabri® aproximadamente 60,000 pacientes en todo el mundo desde su autorización¹.
- ❖ El CHMP ha considerado el hecho que no se dispone medidas para prevenir o tratar la LMP. Por ello es especialmente importante la detección de los síntomas tan pronto como sea posible y suspender la administración de Tysabri®. Las técnicas de eliminación de natalizumab (intercambio plasmático o inmunoadsorción) pueden precipitar la aparición del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS: immune reconstitution inflammatory syndrome), que puede manifestarse tras varios días, semanas o meses¹.

Situación en Panamá:

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentra registrado un producto farmacéutico que contiene natalizumab como principio activo (Cuadro N°1).

Cuadro N°1. Medicamento registrado con natalizumab en Panamá

| Nombre comercial | Registro Sanitario | Fabricante |
|--|--------------------------|--|
| Tysabri (natalizumab) 300 mg concentrado para solución para infusión | 75883 Exp. 28/10/2015 | Vetter Pharma-fertigung GMBH& Co. KG, de Alemania; Acond. sec. Biogen Idec Denmark Manufacturing Aps de Dinamarca; Titular: Elan Pharma International Limited de Irlanda |

Fuente: Base de datos del Departamento de Registro Sanitario y otros Productos para la Salud Humana. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. 21/01/2015.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido cinco notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas a natalizumab, ninguna de ellas relacionadas con leucoencefalopatía multifocal progresiva. También se recibió una notificación ocurrida fuera de Panamá, donde se reporta un caso sospechoso de LMP en un paciente masculino de 57 años de edad de nacionalidad australiana con esclerosis múltiple que había estado bajo tratamiento con natalizumab por 4 años aproximadamente⁴.

En los monitoreos de su tratamiento, se reportaron resultados positivos en la prueba para detectar la presencia del virus JC, por lo que el clínico tratante suspendió la terapia con natalizumab y decide posteriormente tratarlo con fingolimod, debido al riesgo de LMP que presentaba el paciente⁴. (Ver la nota de seguridad de medicamentos 438/CNFV/DNFD de 20 de junio de 2012, titulada: "Conclusión de la revisión del balance beneficio-riesgo del Fingolimod (Gilenya®) y consideraciones de seguridad"; http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/nota_100.pdf).

En aproximadamente tres meses de estar en tratamiento con fingolimod, el paciente presentó un cuadro característico de LMP. La resonancia magnética cerebral mostró lesiones en el lóbulo occipital derecho y la prueba de virus JC en el líquido cefalorraquídeo resultó positiva, por lo que inmediatamente se suspendió la terapia con fingolimod⁴.

Recomendaciones para los profesionales de la salud:

- ❖ *Debe seguirse estrictamente las condiciones de uso de Tysabri® establecidas en la monografía e inserto¹.*
- ❖ *Antes de iniciar el tratamiento con Tysabri®, se debe disponer de una imagen reciente (normalmente de menos de 3 meses) de resonancia magnética como referencia y repetirse anualmente^{1-3,6}.*
- ❖ *Al comenzar el tratamiento es necesario informar a los pacientes sobre el riesgo de LMP y su sintomatología, valorando la conveniencia de continuar el tratamiento en el caso que este llegue a los dos años de duración¹.*
- ❖ *Los síntomas de la LMP son diversos, evolucionan en cosa de días o semanas, e incluyen los siguientes: debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, perturbaciones en la vista, y cambios en el juicio, la personalidad, la memoria y la orientación que acarrear confusión y alteraciones de la personalidad. La progresión de los déficits pueden acarrear discapacidades graves o la muerte⁵.*
- ❖ *Debe vigilarse periódicamente la aparición de signos de LMP o de empeoramiento neurológico en los pacientes que reciben Tysabri®^{1-3,6}.*
- ❖ *Si se sospecha la existencia de LMP, deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado una LMP^{2-3,6}.*
- ❖ *El médico deberá evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica y, si es así, si estos síntomas son típicos de la esclerosis múltiple o posiblemente indicativos de LMP. Si indican LMP o si existen dudas, deberá interrumpirse el tratamiento con Tysabri® y deberán llevarse a cabo evaluaciones adicionales, tales como exploración por resonancia magnética, punción lumbar para analizar la presencia del ADN del virus JC en el líquido cefalorraquídeo y repetición de las evaluaciones neurológicas. Una vez el médico haya descartado una LMP, se puede reanudar la administración de Tysabri®^{2-3,6}.*
- ❖ *Si un paciente presenta LMP, hay que suspender permanentemente la administración de Tysabri®^{1-3,6}.*
- ❖ *El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente no puede advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos o psiquiátricos). Hay que recomendar también a los pacientes que informen a su pareja o cuidadores acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden observar síntomas que el paciente no advierte^{3,6}.*
- ❖ *Se han notificado casos de LMP tras la suspensión de Tysabri® en pacientes que no tenían hallazgos sugerentes de LMP en el momento de la suspensión. Los pacientes y los médicos deben permanecer atentos durante unos 6 meses después de la suspensión de Tysabri® ante la aparición de signos o síntomas nuevos que puedan sugerir una LMP^{3,6}.*
- ❖ *Tysabri® está contraindicado en pacientes con riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunosupresores o los que presentan inmunosupresión por tratamientos previos, por ejemplo: mitoxantrona o ciclofosfamida)^{1-3,6}.*
- ❖ *Vigilar estrechamente la posibilidad de aparición de IRIS, en particular si se realiza intercambio plasmático o inmunoabsorción para eliminar el medicamento^{1-3,6}.*

- ❖ Los factores de riesgo asociados a un aumento en el riesgo de LMP son: presencia de anticuerpos anti-VJC, uso de inmunosupresores antes del tratamiento con Tysabri® y la duración del tratamiento, especialmente a partir de 2 años^{3,6}.
- ❖ Consulte en la página web del Ministerio de Salud, las siguientes notas de seguridad de medicamentos:
 - Nota 004/CNFV/DFV/DNFD de 12 de enero de 2015, titulada: “Fda advierte de un caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a Tecfidera® (dimetilfumarato)”.
 - Nota 438/CNFV/DNFD de 20 de junio de 2012, titulada: “Conclusión de la revisión del balance beneficio-riesgo del fingolimod (Gilenya®) y consideraciones de seguridad”.
- ❖ Reporte las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Telefax: 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa.

Recomendaciones para los pacientes

- ❖ La LMP es una infección rara que se asocia a un aumento no controlado del virus JC en el cerebro. El virus JC es un virus frecuente que infecta a muchas personas, pero que normalmente no provoca una enfermedad perceptible³.
- ❖ Los síntomas de LMP pueden ser similares a los de una recidiva de la esclerosis múltiple. Por consiguiente, si cree que su esclerosis múltiple está empeorando o si aparecen síntomas nuevos, es muy importante que informe a su médico lo antes posible³.
- ❖ Hable con su pareja o cuidadores e infórmese a cerca de su tratamiento. Podrían surgir síntomas que podría usted no advertir por sí mismo, tales como cambios de humor o de comportamiento, pérdidas de memoria, dificultades del habla y de la comunicación, que su médico podría tener que investigar con más detenimiento para descartar una LMP³.
- ❖ Los pacientes deben permanecer atentos al menos 6 meses después de haber suspendido Tysabri ante la aparición de signos o síntomas nuevos que puedan sugerir LMP³.
- ❖ Aborde sus preguntas o inquietudes sobre Tysabri® y el riesgo de presentar LMP con su médico³.

Acciones a ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas

- ❖ Comunicar este riesgo a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minisa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>).

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales sanitarios.

Fuentes Bibliográficas:

1. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NI_2010-02_natalizumab_tysabri.htm
2. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/docs/NI_2008-15_natalizumab.pdf
3. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf
4. Expediente de notificaciones de sospechas de reacciones adversas del principio activo natalizumab.
5. Nota de seguridad de medicamentos N° 004/CNFV/DFV/DNFD de 12 de enero de 2015, titulada: “Fda advierte de un caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a Tecfidera® (dimetilfumarato)”.
6. Inserto y monografía aprobada en Panamá para el producto Tysabri (Natalizumab 300 mg concentrado para solución para infusión. Titular: Elan Pharma International Limited de Irlanda. Registro Sanitario: 75883.

-----última línea-----MD

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

APARTADO POSTAL 06812, PANAMÁ 0618, PANAMÁ

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