

126/CNFV/DFV/DNFD
20 de diciembre de 2016

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**



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

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

NATALIZUMAB: NUEVAS RECOMENDACIONES PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP)

EL CENTRO NACIONAL 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:

Tras la evaluación de los datos disponibles sobre el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), asociado al tratamiento con natalizumab (Tysabri®), el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha recomendado nuevas medidas orientadas a la detección precoz de LMP con el objetivo de mejorar su pronóstico.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa acerca de los resultados de la reciente revisión europea en relación con el riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) asociado al tratamiento con natalizumab (Tysabri®). Natalizumab es un anticuerpo humanizado recombinante anti- α 4-integrina indicado, como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia, en la esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR) muy activa en grupos seleccionados de pacientes.

La Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) es una enfermedad desmielinizante de curso subagudo o crónico que afecta a la sustancia blanca subcortical del sistema nervioso central y que está causada por un papovavirus oportunista, el virus John Cunningham (virus JC), que suele estar presente en la población general, pero que sólo origina LMP si el sistema inmunitario se encuentra debilitado. Se trata de una enfermedad rara pero grave, que puede llegar a provocar la muerte o la severa discapacidad del paciente.

Es un hecho conocido que el uso de natalizumab se encuentra asociado a un incremento del riesgo de desarrollar LMP, siendo factores de riesgo la presencia de anticuerpos frente al virus JC, una duración de tratamiento superior a dos años y el uso previo de inmunosupresores.

El análisis de datos recientes de estudios clínicos indica además lo siguiente:

- Resulta determinante poder diagnosticar la LMP en fase asintomática. Su diagnóstico precoz y tratamiento temprano limitan el grado de daño cerebral y mejoran la tasa de supervivencia.

- En aquellos pacientes con anticuerpos anti virus JC positivos a los que antes de recibir natalizumab no se les haya administrado ningún tipo de tratamiento inmunosupresor, el índice de anticuerpos y la duración del tratamiento determinan el nivel de riesgo de desarrollo de LMP.
- Se considera que el riesgo de LMP es bajo si el índice de anticuerpos anti virus JC es menor o igual a 0.9 y aumenta progresivamente, estando sustancialmente elevado cuando dicho índice alcanza valores superiores a 1.5 en pacientes que han estado en tratamiento con natalizumab durante más de dos años.

En base a la evaluación realizada por el PRAC y con el objeto de intentar diagnosticar precozmente la LMP en pacientes que reciben natalizumab, mejorando así su pronóstico, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios:

- En los pacientes con alto riesgo de desarrollar LMP, realizar una evaluación pormenorizada caso por caso, y sólo instaurar natalizumab si se considera que el beneficio esperado supera los riesgos potenciales.
- En cualquier caso, se recomienda antes de iniciar el tratamiento con natalizumab informar a los pacientes y/o sus cuidadores sobre el riesgo de LMP y sobre los síntomas sugestivos de la enfermedad, indicándoles que consulten inmediatamente con un médico en caso de que estos aparezcan.
- Realizar una determinación del título de anticuerpos anti virus JC y disponer de una resonancia magnética (RNM) cerebral (realizada en los tres últimos meses) con el objeto de utilizar ambas pruebas como referencia.
- Se considerará la LMP en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente que reciba natalizumab y presente síntomas neurológicos y / o aparición de nuevas lesiones cerebrales en la resonancia magnética
- Siempre que se sospeche LMP, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento y no iniciarse de nuevo hasta que no se haya excluido este diagnóstico.
- Después de 2 años de tratamiento se informará de nuevo al paciente sobre el riesgo de LMP.

Una vez finalizado el tratamiento con natalizumab deberá mantenerse el protocolo de monitorización durante seis (6) meses, ya que han sido notificados casos de LMP durante ese periodo de tiempo, informando a los pacientes de que deberán mantener una actitud vigilante durante este periodo.

Nuevas Actualizaciones para Minimizar Riesgo de LMP:

El pasado 26 de febrero finalizó la revisión europea sobre la actualización de las recomendaciones para minimizar el riesgo de LMP asociado al uso de natalizumab (Tysabri®). Las recomendaciones finalmente adoptadas coinciden con las realizadas por la AEMPS ya mencionadas, adicionalmente la AEMPS desea ampliar la información respecto al nivel de riesgo de LMP en pacientes tratados con natalizumab y sobre la disponibilidad de las pruebas de titulación de anticuerpos frente al virus JC.

En base a los nuevos datos disponibles se consideran pacientes de alto riesgo de desarrollar LMP asociada al tratamiento con natalizumab aquellos que:

- Hayan recibido tratamiento inmunosupresor anteriormente a natalizumab y además tengan anticuerpos anti virus JC positivos y además hayan sido tratados con natalizumab durante más de dos años.
- Aquellos pacientes que no hayan recibido tratamiento inmunosupresor anteriormente a natalizumab pero tengan un alto índice de anticuerpos anti virus JC y hayan recibido tratamiento con natalizumab durante más de dos años.

Situación en Panamá.

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas cuenta con un producto con el principio activo natalizumab (Tysabri®), el cual esta en proceso de revisión y firma para la renovación de registro sanitario.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia tiene registrado cinco (5) reportes de notificaciones de sospechas de reacciones adversas con este fármaco, reportándose los siguientes efectos adversos: dolor de espalda, cansancio, adinamia, fiebre, artralgias, náuseas, diarreas y mialgias, pero ninguna relacionada con Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP).

Acciones a Ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas:

- El Centro Nacional de Farmacovigilancia en el 2015 publicó una nota de seguridad de medicamentos titulada: No. **011/CNFV/DFV/DNFD Natalizumab (Tysabri®) Asociado a Leucoencefalopatía Multifocal progresiva (21 de enero del 2015)**, en donde se informa sobre la asociación de este fármaco con la Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), en este se detalla las conclusiones del riesgo de esta enfermedad durante el tratamiento con natalizumab así como también las notificaciones de reacciones adversas relacionada con este principio activo y un caso de sospecha de LMP la cual se puede consultar en la pagina web del ministerio de salud <http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/natalizumab.pdf>
- Comunicar este riesgo a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>).

Recomendaciones a los Profesionales de la Salud:

- Seguir las recomendaciones indicadas por la AEMPS para el diagnóstico precoz de la LMP en pacientes que reciben natalizumab con el fin de así mejorar su pronóstico.
- Tener en cuenta los nuevos datos disponibles a quienes se les consideran pacientes de alto riesgo de desarrollar LMP asociada al tratamiento con natalizumab para así clasificarlos según su condición antes de iniciar tratamiento.
- Mantener vigilancia y monitoreo ante sospecha de LMP en pacientes que reciban tratamiento con natalizumab.

Ante la sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéutica a medicamentos, se le recomienda a los profesionales de la salud notificarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa

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 de la salud y pacientes.

Fuentes Bibliográficas:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [en línea] < https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_01-natalizumab-tysabri.pdf
2. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacias y Drogas, Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 01/11/2016]
3. Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAM) del Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Dirección Nacional de Farmacias y Drogas del Ministerio de Salud de Panamá. [consulta

-----última línea-----FN

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

APARTADO POSTAL 06812; PANAMÁ 0618, PANAMÁ

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