

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

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

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

UN NUEVO RIESGO IDENTIFICADO DE HEPATOXICIDAD ASOCIADO AL TOCILIZUMAB (ACTEMRA®/ROACTEMRA®)

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:

Roche en acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), desea infórmale lo siguiente:

Se conoce que el tocilizumab causa una elevación transitoria o intermitente de leve a moderada de las transaminasas hepáticas y, en particular, con mayor frecuencia cuando se usa en combinación con fármacos potencialmente hepatotóxicos (p.ej., el metotrexate). Se realizó una evaluación completa y acumulativa de las lesiones hepáticas graves, incluida la insuficiencia hepática reportada con el tocilizumab, en todas las fuentes de información clínicas y de poscomercialización disponibles, incluida la información de las bases de datos del Sistema de presentación de informes de eventos adversos de la FDA (*FAES, FDA Adverse Event Reporting System*) y Eudravigilance (EV), así como la literatura.

Resumen:

- ❖ Se ha observado una lesión hepática grave inducida por fármacos, que incluye insuficiencia hepática aguda, hepatitis e ictericia, que en algunos casos se requiere trasplante de hígado con el tratamiento con Actemra®/RoActemra® (Tocilizumab). La frecuencia de hepatotoxicidad grave se considera que es infrecuente.
- ❖ La información aprobada actualmente para la emisión de recetas no recomienda el tratamiento con tocilizumab en pacientes con elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Debe continuar la precaución al considerar el inicio del tratamiento con tocilizumab en pacientes con ALT o AST por encima de 1,5 veces el LSN.
- ❖ En pacientes con artritis reumatoide (AR), arteritis de células gigantes (ACG), artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) y artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs), la ALT y las AST ahora deben monitorearse cada 4 a 8 semanas durante los primeros seis meses de tratamiento, y luego de cada 12 semanas a partir de entonces.
- ❖ Las modificaciones de la dosis recomendada (reducción, interrupción o suspensión) de tocilizumab debido a anomalías de las enzimas hepáticas permanecen sin cambios.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) ha identificado ocho casos de lesión hepática inducida por fármacos de moderada a severa relacionada con el tocilizumab, incluidas insuficiencia hepática aguda, hepatitis e ictericia. Estos eventos ocurrieron entre 2 semanas y más de 5 años después del inicio del tratamiento con tocilizumab, con una latencia media de 98 días. En estos ocho casos, dos casos de insuficiencia hepática aguda requirieron trasplante de hígado.

En el contexto de la exposición mundial total a tocilizumab de aproximadamente 1,066.849 pacientes (882.370, 3 años-pacientes) hasta el 10 de abril de 2018, estos eventos se consideran infrecuentes y el perfil de riesgo-beneficio de tocilizumab en las indicaciones aprobadas sigue siendo favorable.

Para garantizar un monitoreo de seguridad adecuado dado este riesgo importante recién identificado, en pacientes con AR, ACG, AIJp y AIJs, ahora se deben monitorear la ALT y las AST a cada 4 a 8 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento, luego cada 12 semanas a partir de entonces.

Roche está trabajando estrechamente con la autoridades sanitarias para actualizar la etiqueta del producto para reflejar este riesgo identificado de hepatotoxicidad y para extender la frecuencia de monitoreo de las transaminasas hepáticas a las indicaciones de AIJs y AIJp. Los profesionales de la salud deben darle seguimientos a la guía que incluye la modificación de la dosis y la suspensión del tratamiento con tocilizumab según la etiqueta aprobada.

Antecedentes sobre la preocupación de seguridad

El Tocilizumab está indicado para el tratamiento de:

- ❖ La artritis reumatoide (AR) – formulaciones intravenosa (IV) y subcutánea (SC).
- ❖ La arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos- únicamente formulaciones SC.
- ❖ La artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJs)- formulaciones IV y SC en pacientes de dos (2) años de edad en adelante.
- ❖ La artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)- formulaciones IV y SC.

El tocilizumab está indicado intravenoso para el tratamiento de artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) en pacientes de 2 años de edad en adelante. El tocilizumab subcutáneo está indicado para el tratamiento de la AIJs activa en pacientes de 1 año de edad en adelante.

El tocilizumab está indicado para el tratamiento del Síndrome de liberación de citoquinas (SLC) inducido por células T con receptor de antígeno quimérico (CAR, *chimeric antigen receptor*) en pacientes adultos y pediátricos de 2 años de edad en adelante.

Situación en Panamá:

Hasta la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han recibido diez (10) notificaciones de sospecha de reacciones adversas asociadas al principio activo **Tocilizumab**, en las cuales solo en una de ellas se notifica como reacción adversa elevación de la enzima alanina aminotransferasa (ALT). Entre otras de las reacciones adversas notificadas están: picazón, tos seca, esquinca en los tobillos, menorragia, dolor, inflamación y erupción.

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 Reguladoras 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. Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Unión Europea [en línea] < <https://www.ema.europa.eu/en> > [consultado: 15-05-2019]
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: 15/05/19.]

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