



Dirección Nacional de Farmacia y Drogas
Centro Nacional de Farmacovigilancia

Septiembre 2009

Para: **PROFESIONALES DE SALUD**

De: **MAGÍSTER ERIC CONTE**
Director Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA INFORMATIVA

INFORMACION PARA LOS PROFESIONALES DE LA SALUD: BLOQUEADORES DE LOS FACTORES DE NECROSIS TUMORAL (COMERCIALIZADOS COMO REMICADE, ENBREL, HUMIRA, CIMZIA Y SIMPONI)

EN ATENCIÓN AL ANÁLISIS DE ALERTAS E INVESTIGACIONES DESARROLLADAS POR AUTORIDADES REGULADORAS DE MEDICAMENTOS HOMÓLOGAS, EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA PERTINENTE PRESENTAR A USTEDES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La FDA ha pedido a los fabricantes de los bloqueadores del TNF para actualizar **el recuadro de advertencia** en la información de prescripción para alertar a los profesionales de la salud de un mayor riesgo de linfoma y otros tumores malignos en niños y adolescentes tratados con bloqueadores del TNF.

Además de la actualización del **recuadro de advertencia**, La FDA está requiriendo varios otros cambios a la información de prescripción de bloqueadores del TNF para advertir y mitigar los riesgos asociados con estos medicamentos. Estos cambios se basan en revisiones de seguridad adicionales, e incluyen:

- Actualización de la sección de *Advertencias* que describe los casos de leucemia en adultos, adolescentes y niños. Los cambios en la sección de *Advertencias* de la etiqueta incluirá también información adicional sobre neoplasias malignas en niños y adolescentes.
- Actualización de la sección de *Eventos adversos* para incluir información sobre casos de psoriasis de nueva aparición.
- Revisión de la *Guía de Medicamentos* para reflejar esta nueva información de seguridad.

Esta nueva información de seguridad se basa en el análisis completo de la FDA de los bloqueadores del TNF y los informes de linfoma y otros cánceres en niños y adolescentes, un segundo análisis de los bloqueadores del TNF e informes post-comercialización de la leucemia en todos los pacientes, así como una evaluación post-comercialización de la psoriasis de nueva aparición en los pacientes tratados con estos fármacos.

Bloqueadores de TNF están aprobados para el tratamiento de una o más de una serie de enfermedades del sistema inmune como la artritis idiopática juvenil (AIJ), la artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis en placa, la enfermedad de Crohn y la espondilitis anquilosante.

Consideraciones para Profesionales de la salud:

- Discuta con los pacientes y sus familias el incremento del riesgo de desarrollar cáncer en niños y adolescentes, teniendo en cuenta la utilidad clínica de los inhibidores del TNF, los riesgos y beneficios de otros tratamientos inmunosupresores, y los riesgos asociados con la enfermedad sin tratamiento.
- Ser concientes de la posibilidad y monitorear la aparición de tumores malignos durante y después del tratamiento con bloqueadores del TNF.
- Ser concientes de la posibilidad y monitorear la aparición o el empeoramiento de la psoriasis durante el tratamiento con inhibidores del TNF, especialmente las formas de psoriasis pustulosa y palmoplantar.
- Entendemos que algunas enfermedades inmune-relacionados, como la de Crohn, se ha demostrado que aumenta el riesgo de cáncer independiente del tratamiento con inhibidores del TNF, mientras que para otros, como la artritis idiopática juvenil (AIJ), se desconoce si existe un mayor riesgo de cáncer.
- Informar a los pacientes, sus familias y cuidadores de los signos y síntomas del cáncer o la psoriasis para que sean conscientes y capaces de notificar a su profesional de la salud de cualquier signo o síntoma inusual.

Información para pacientes

- Tenga en cuenta que tomar bloqueadores del TNF puede aumentar el riesgo de desarrollar linfoma, leucemia y otros cánceres.
- Tenga en cuenta que tomar bloqueadores del TNF puede aumentar el riesgo de desarrollar psoriasis y puede empeorar la psoriasis preexistente.
- Revise la Guía del Medicamento que acompaña a los bloqueadores del TNF.
- No deje o cambie los medicamentos que se le han prescrito sin antes consultar los conocimientos de un profesional sanitario.
- Preste mucha atención a los signos o síntomas de cáncer, como la pérdida inexplicable de peso o fatiga, inflamación de ganglios linfáticos en el cuello, las axilas o la ingle, o moretones o sangrado. Inmediatamente discutir todos los signos y síntomas con un profesional de la salud.
- Preste mucha atención a los signos o síntomas de la psoriasis de nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis, tales como parches rojos con escamas o bultos que tiene en la piel que se llenan de pus.

Resumen de datos: cánceres pediátricos

El 4 de junio de 2008, la FDA emitió una primera comunicación sobre una revisión de seguridad en curso de bloqueadores del TNF y el desarrollo de linfoma y otros cánceres en niños y adolescentes. La comunicación temprana se basa en aproximadamente 30 informes de cáncer en niños y adolescentes tratados con bloqueadores del TNF. En ese momento, la FDA solicitó que los fabricantes de los bloqueadores del TNF aprobado para su uso en niños (Enbrel, Humira y Remicade) presentar información sobre todos los casos de cáncer en niños con estos productos. Cimzia, aprobado en abril de 2008, y Simponi, aprobado en abril de 2009, no fueron incluidos en la revisión de la FDA debido a que no están aprobados para uso en niños y fueron mínimamente utilizados durante el período de revisión.

El análisis de la FDA completó identificaron 48 casos de neoplasias malignas en niños y adolescentes. De los 48 casos examinados por la FDA, aproximadamente la mitad eran linfomas, incluyendo linfomas de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin. Otras neoplasias malignas observadas son la leucemia, melanoma, y cánceres de órganos sólidos. Neoplasias como el leiomiomasarcoma, tumores hepáticos y carcinoma de células renales, que son raras en niños, también se informó. De los 48 casos de malignidad, se produjeron 11 muertes. Las causas de muerte incluídas T hepatoesplénico linfoma de

células T hepatoesplénico (9 casos) y el linfoma de células T (1 caso). En el caso restante, el paciente falleció por sepsis después de alcanzar la remisión del linfoma.

El análisis de la FDA reveló que en EE.UU. las tasas de notificación de casos de cáncer con Remicade (infliximab) fueron siempre superiores a las del fondo previsto para los linfomas y los tumores malignos. Las tasas de notificación de malignidad de Enbrel (etanercept) también fueron más altas que las de fondo para los linfomas, pero fueron similares a las tasas de referencia para todos los tumores malignos. Las tasas de notificación de malignidad de Humira (adalimumab) y Cimzia (certolizumab) no se calcularon en el análisis debido a un uso mínimo en pacientes pediátricos. Simponi (golimumab) no fue aprobado en el momento del análisis y por lo tanto no fue incluido. Las tasas observadas de reporte ofrecen una muy limitada inferencia de las diferencias del potencial riesgo de cáncer entre los bloqueadores del TNF debido a la incertidumbre sobre la exposición real del paciente al tratamiento y la posibilidad de subregistro de casos de malignidad.

La mayoría de los 48 pacientes (88%) también estuvieron usando otros medicamentos inmunosupresores como la azatioprina y el metotrexato, que actualmente tienen advertencias de incrementar el riesgo de linfoma en su información de prescripción. Aunque hubo otros factores, el papel de los bloqueadores del TNF en el desarrollo de neoplasias malignas en niños y adolescentes no puede ser excluido.

Por lo tanto, la FDA concluye que existe un riesgo elevado de cáncer con los bloqueadores del TNF. Sin embargo, debido a la ocurrencia relativamente rara de estos tipos de cáncer, el número limitado de pacientes pediátricos tratados con inhibidores del TNF, y el posible papel de otros tratamientos inmunosupresores utilizados de forma concomitante con inhibidores del TNF, la FDA no puede en este momento caracterizar completamente la fuerza de la asociación entre el uso de bloqueadores del TNF y el desarrollo de una neoplasia maligna.

Los datos adicionales se esperan en el curso a largo plazo, de la observación, estudios post-comercialización y los registros que se llevan a cabo por los fabricantes de bloqueadores del TNF. Además, la FDA está trabajando con los fabricantes de agentes bloqueantes del TNF para explorar nuevas vías para definir más el riesgo de cáncer en niños y adolescentes que usan bloqueadores del TNF.

Resumen de Datos: Leucemia

FDA revisó 147 informes post-comercialización de la leucemia en todos los pacientes, incluidos los adultos que usan bloqueadores del TNF. De los 147 casos, la leucemia mieloide aguda (44 casos), la leucemia linfocítica crónica (31 casos), y la leucemia mieloide crónica (23 casos) fueron los tipos de leucemia más frecuentemente reportados. Cuatro casos pediátricos de leucemia fueron reportados en la revisión. La mayoría de los pacientes (61%) también estaban recibiendo otros tratamientos inmunosupresores. Hubo un total de 30 muertes. En 26 de las 30 muertes, se informó que la causa fue la leucemia, y el evento estuvo asociado con el uso de bloqueadores del TNF. El tiempo medio de aparición de la leucemia fue dentro de los primeros 1 a 2 años de tratamiento.

La interpretación de estos resultados se ve complicada por el hecho de que los estudios epidemiológicos publicados sugieren que los pacientes con artritis reumatoide pueden tener un mayor riesgo de leucemia, independiente de cualquier tratamiento con inhibidores del TNF.

Sin embargo, basándose en los datos disponibles, la FDA concluye que es posible una asociación entre el tratamiento con inhibidores del TNF y el desarrollo de la leucemia en los pacientes tratados con estos fármacos. La información de prescripción vigente para los bloqueadores del TNF contiene una advertencia para las neoplasias malignas, pero no menciona específicamente la leucemia. Por lo tanto, para alertar a los profesionales de la salud de esta posible asociación, la FDA está requiriendo la incorporación de información sobre los informes post-comercialización de la leucemia en la información de prescripción de bloqueadores del TNF.

Resumen de datos: Psoriasis

En un análisis por separado, la FDA examinó 69 casos de la psoriasis de nueva aparición, incluyendo la purulenta (17 casos) y palmoplantar (15 casos), en todos los pacientes que utilizan los bloqueadores del TNF para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y reumáticas distintas de la psoriasis y la artritis psoriásica. De los 69 casos, hubo 2 informes de pediatría de la psoriasis de nueva aparición. El desarrollo de la psoriasis durante el tratamiento con inhibidores del TNF se produjo con una duración variable de semanas a años después de la iniciación de drogas. Doce de los casos la psoriasis resultó en la hospitalización, que fue el resultado más severos. La mayoría de los pacientes experimentaron mejoras de su psoriasis después de la interrupción del bloqueante del TNF. Ninguno de los casos reportados de psoriasis preexistente antes de la iniciación de la terapia con bloqueadores del TNF.

Debido al número de casos notificados y la relación temporal entre el inicio de los bloqueadores del TNF y el desarrollo de la psoriasis, la FDA concluye que hay una posible asociación entre el desarrollo de la psoriasis y el uso de estos fármacos. Por lo tanto, la FDA está requiriendo una actualización de la sección de *Eventos adversos* de la información para prescripción para informar a los profesionales sanitarios sobre los casos reportados de nueva aparición de psoriasis asociados con el uso de bloqueadores del TNF.

Referencia:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm>

El Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas del Ministerio de Salud, se mantiene monitorización a nivel nacional e internacional los acontecimientos de seguridad que se puedan presentar con este grupo de medicamentos lo cual nos permitirá gestionar de forma oportuna los posibles riesgos asociados a estos medicamentos.

Adicionalmente se ha solicitado la modificación y actualización de los recuadros de advertencia en la información para prescribir de estos medicamentos, para alertar a los profesionales sanitarios sobre un mayor riesgo de linfoma y otros tumores malignos en niños y adolescentes tratados con bloqueadores del TNF. También la sección de eventos adversos para incluir la información sobre casos de psoriasis de nueva aparición.

Le solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios que manejan estos medicamentos.

Finalmente le recordamos notificar sus sospechas de Reacciones Adversas, fallas farmacéuticas y fallas terapéuticas de medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud.

-----última línea-----

“Cambio en la salud, un compromiso de todos”

APARTADO POSTAL 2048; PANAMÁ 1, PANAMÁ

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