

1029/CNFV/DNFV  
Panamá, 11 de octubre del 2013

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

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



**NOTA INFORMATIVA**  
CENTRO

**NUEVAS ADVERTENCIAS Y RECOMENDACIONES PARA DISMINUIR EL RIESGO DE REACTIVACIÓN DE LA HEPATITIS B CON LOS FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES Y ANTI- CANCERIGENOS DE ARZERRA® (OFATUMUMAB) Y RITUXAN® (RITUXIMAB)**

**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 Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha aprobado los cambios en la información de prescripción de los inmunosupresores y fármacos contra el cáncer como Arzerra® (ofatumumab) y Rituxan® (rituximab) para añadir una nueva información de precaución a la caja sobre el riesgo de reactivación de la infección por virus de la hepatitis B (VHB). La información para prescribir revisadas también se incluyen recomendaciones adicionales para la detección, seguimiento y gestión de pacientes en estos medicamentos para disminuir este riesgo. Tanto Arzerra y Rituxan se usan para tratar ciertos tipos de cáncer de la sangre y del sistema linfático. Rituxan también está aprobado para el tratamiento de otras enfermedades, como la artritis reumatoide. Ambos fármacos inhiben el sistema inmunológico del cuerpo.

En los pacientes con infección previa por VHB, se puede producir la reactivación del VHB cuando el sistema inmune del cuerpo se deteriora. Esta infección puede causar problemas hepáticos graves, como insuficiencia hepática y la muerte. La reactivación puede ocurrir en pacientes que previamente tenían infección por el VHB, la cual se resolvió clínicamente, pero más tarde requieren terapia para una enfermedad como el cáncer. Cuando se le administra un tratamiento que puede poner en peligro el sistema inmunológico del cuerpo, la infección por el VHB puede volver a ser una infección activa. La infección inicial VHB puede ocurrir sin signos evidentes de enfermedad hepática, y que puede permanecer en estado latente en el tejido hepático. Por lo tanto, el tamizaje para evidencia previa de exposición del HBV es necesario para evaluar de manera fiable el riesgo de reactivación.

El riesgo de reactivación del VHB se describe ya en la sección de *Advertencias y Precauciones* de la información para prescribir de ambos fármacos, sin embargo, los casos siguen ocurriendo, incluyendo muertes, lo que llevó a la FDA a examinar este riesgo, y define pruebas que pueden ayudar en el reconocimiento y la reducción de los riesgos.

La reactivación del VHB se añade al *recuadro* existente de *advertencia* de la información para prescribir de Rituxan, y un nuevo *recuadro de advertencia* se está creando para el caso de Arzerra, para describir el riesgo. La sección de *Advertencias y Precauciones* también se está revisando para cada fármaco para expresar nuevas recomendaciones.

Para disminuir el riesgo de reactivación del VHB, se recomienda a los profesionales de la salud:

- Tamizar a todos los pacientes para la infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con Arzerra® o Rituxan® mediante la medición de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y anticuerpo central de la hepatitis B (anti-HBc).
- Consulte a los expertos en relación con el seguimiento y la utilización de la terapia anti-VHB, cuando el tamizaje identifica a los pacientes con riesgo de reactivación del VHB debido a la evidencia de infección previa por VHB.
- Dar seguimiento a los pacientes con evidencia de infección previa por VHB en busca de signos clínicos y de laboratorio de la hepatitis B o la reactivación del VHB durante las terapias con Arzerra® o Rituxan®, y varios meses después del tratamiento, ya que reactivaciones VHB se han producido meses después de la finalización del tratamiento con estos fármacos.
- En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, durante la terapia con Arzerra® o Rituxan®, es necesario interrumpir inmediatamente el medicamento e iniciar el tratamiento apropiado para el VHB. También interrumpir cualquier quimioterapia que el paciente está recibiendo hasta que la infección por VHB se controla o se resuelve. Debido a la escasez de datos, no se pueden hacer recomendaciones con respecto a la reanudación de Arzerra® o Rituxan® en los pacientes que desarrollan hepatitis reactivación del VHB.

Los profesionales sanitarios y los pacientes deben discutir los riesgos de infecciones graves, como el VHB, antes de iniciar el tratamiento con Arzerra® o Rituxan®. Los pacientes deben hablar con su profesional de la salud si tiene alguna pregunta o inquietud acerca de estos medicamentos.

#### **Datos sobre Arzerra® (ofatumumab) y Rituxan® (rituximab)**

- Arzerra® y Rituxan® están en una clase de medicamentos llamados anticuerpos monoclonales anti-CD20-dirigidos.
- Arzerra se utiliza para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL) en pacientes que tienen más enfermedad después del tratamiento con los medicamentos contra el cáncer fludarabina y alemtuzumab.
- Rituximab se utiliza para tratar el linfoma y CLL no Hodgkin. Se utiliza también para tratar otras condiciones médicas, como la artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica.

#### **Información adicional para pacientes**

- Si usted ha tenido la hepatitis B o es un portador de virus de la hepatitis B (VHB), y está recibiendo Arzerra® (ofatumumab) o Rituxan® (rituximab) puede causar que el virus se convierta en una infección activa de nuevo. La reactivación del VHB puede causar problemas hepáticos graves, como insuficiencia hepática y la muerte.
- Antes de recibir Arzerra® o Rituxan®, dígame a su profesional médico si tiene o ha tenido infecciones graves, incluyendo el VHB.
- Si usted ha tenido infección por VHB, su médico debe vigilarla para la infección por VHB durante el tratamiento y durante varios meses después de suspender el tratamiento con Arzerra® o Rituxan®.
- Hable con su profesional de la salud si tiene alguna pregunta o inquietud sobre Arzerra® o Rituxan®.

#### **Información adicional para profesionales de salud**

- La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) ha ocurrido en pacientes con exposición previa por VHB que luego son tratados con medicamentos clasificados con CD20 dirigidos por anticuerpos citolíticos, incluyendo Arzerra® (ofatumumab) y Rituxan® (rituximab). Algunos casos han dado lugar a hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

- La reactivación del VHB se define como un aumento brusco de la replicación del VHB se manifiesta como un aumento rápido en el nivel sérico del ADN o la detección de HBsAg en una persona que fue previamente HBsAg negativo y anti-HBc positivo. La reactivación de la replicación del VHB a menudo es seguida por la hepatitis (es decir, el aumento de los niveles de transaminasas y, en casos graves, el aumento de los niveles de bilirrubina, la insuficiencia hepática y la muerte).
- Los casos de reactivación del VHB se han reportado en pacientes que son antígeno de superficie de la hepatitis B positivo (HBsAg).
- Los casos también han sido reportados en pacientes que son HBsAg negativo, pero positivo para el anticuerpo central de la hepatitis B (anti-HBc). La reactivación también se ha producido en pacientes que parecen haber resuelto la infección por hepatitis B (es decir, HBsAg negativo, anti-HBc positivo y anticuerpo de superficie de hepatitis B [anti-HBs] positivo).
- Detectar en todos los pacientes la infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con Arzerra® o Rituxan® midiendo HBsAg y anti-HBc.
- Considere que los pacientes que tienen anticuerpos protectores debido a la inmunización darán positivo sólo para anti-HBs.
- Para los pacientes que muestren evidencia de exposición previa por VHB por dar positivo de HBsAg y anti-HBc, consultar con los médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B en relación con el seguimiento y la consideración de la terapia anti-VHB.
- Controlar a los pacientes con evidencia de infección previa por VHB en busca de signos clínicos y de laboratorio de la hepatitis o la reactivación del VHB durante y por varios meses después de terminar la terapia con Arzerra® o la terapia con Rituxan®. La reactivación del VHB se ha reportado hasta 12 meses después de la finalización de la terapia.

### **Resumen de datos**

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos buscó en su Sistema de Reporte de Eventos Adversos datos de informes presentados entre el momento de la aprobación de comercialización de los medicamentos (noviembre de 1997 para Rituxan®, octubre de 2009 para Arzerra®) y agosto de 2012, de los pacientes tratados con Arzerra® (ofatumumab) o Rituxan® (rituximab) que tenían hepatitis B fatal con lesión hepática aguda. La búsqueda identificó 109 casos (Rituxan = 106; Arzerra = 3).<sup>2</sup>

### **Antecedentes en Panamá:**

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha emitido las siguientes notas informativas:

**2011-07** Riesgo/Beneficio de Rituximab asociada a reacciones adversas de anafilaxia en pacientes con artritis reumatoidea. <http://www.minsa.gob.pa>

**20013- 08** Actualización de la Información para prescribir sobre el manejo de la reactivación de la Hepatitis B en pacientes tratados con rituximab (Mabthera)

### **Situación en Panamá:**

En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacias y Drogas, se encuentran registrados los siguientes productos con Rituximab:

<b>Nombre comercial</b>	<b>Laboratorio</b>	<b>Registro Sanitario</b>
Mabthera® 100mg/10ml, 500mg/50ml concentrado para solución para infusión IV	F. Hoffmann -La Roche	53275
Mabthera® 10mg/ml (500mg/50ml y 100mg/10ml) concentrado para solución para infusión IV	Roche Diagnostic GMBH	83869

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas a la fecha, no tiene registrado ningún producto con el principio activo Ofatumumab; sin embargo hay uno en trámite.

Hasta la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han recibido 55 reportes de reacciones adversas presentadas por el uso de Rituximab. Entre las reacciones adversas más notificadas están: dificultad respiratoria (4), erupción cutánea (13), prurito (15), enrojecimiento facial (5) y taquicardia (4).

Ante las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y falla terapéuticas, a los profesionales sanitarios y pacientes deben notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa). Teléfono 512-9404; fax 512-9404; e-mail: [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa). Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

### **Fuentes Bibliográficas**

1. Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Unión Europea [en línea] <[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR - Product Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf).
2. Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos [en línea] <[http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm366406.htm?source=govdelivery&utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm366406.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery).

SL -----última línea-----

**“Cambio en la salud, un compromiso de todos”**

APARTADO POSTAL 2048, PANAMÁ 1, PANAMÁ

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