

Conestat alfa

INFORMACIÓN SOBRE SEGURIDAD PARA EL MÉDICO

CONESTAT ALFA ES UN MEDICAMENTO BIOLÓGICO.

Lea estos materiales conjuntamente con la Ficha Técnica del producto disponible en www.aemps.gob.es.

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 05/2021

Disponible en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es

Introducción

El uso conestat alfa solo está autorizado para crisis agudas de angioedema hereditario. Conestat alfa es un análogo recombinante del inhibidor de la C1 esterasa humano (rhC1-INH). La secuencia de aminoácidos de la forma recombinante es idéntica a la del C1-INH endógeno humano. Conestat alfa se expresa en las células de la glándula mamaria de coneja y se purifica a partir de leche de conejas transgénicas que expresan el gen que codifica el C1-INH. Aunque el proceso de purificación se ha diseñado para alcanzar la máxima eliminación de las posibles impurezas relacionadas con el hospedador (IRH) que proceden de la leche de coneja, este medicamento contiene trazas de proteína de conejo.

Los productos basados en proteínas recombinantes, como este medicamento, pueden desencadenar la formación de anticuerpos contra la proteína recombinante y su homóloga endógena, así como contra las IRH.

Tal como sucede con cualquier otro producto basado en proteínas que se administre por vía intravenosa, no es posible descartar reacciones de hipersensibilidad tras la administración de este medicamento.

Las posibles reacciones inmunológicas asociadas con este medicamento son las siguientes:

1. Hipersensibilidad de tipo I (reacciones inmediatas o anafilácticas).
2. Anticuerpos neutralizantes (cuyo efecto es una reducción de la eficacia).
3. Hipersensibilidad de tipo III (hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos).

Existe un programa de evaluación analítica de la inmunogenia para la detección de estos anticuerpos proporcionado por la compañía y gratuita para el paciente que se detalla en esta guía.

Es importante informar a los pacientes de la existencia de un registro (posterior a la comercialización) de tratamiento con inhibidor C1 para evaluar la seguridad y perfil inmunológico de conestat alfa en el tratamiento de ataques de AEH (Estudio C1 1412), para observar eventos adversos y eficacia insuficiente, y evaluar el perfil inmunológico tras el tratamiento único y repetido en pacientes diagnosticados de AEH.

Se aconseja a los médicos que prescriben conestat alfa que revisen esta guía conjuntamente con la ficha técnica y el prospecto del medicamento que se les entrega y que también se encuentran disponibles en www.aemps.gob.es. La ficha técnica y el prospecto completo se encuentran en CIMA a través del enlace <https://cima.aemps.es>.

1. HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I (reacciones inmediatas o anafilácticas)

Puede presentarse hipersensibilidad de tipo I como urticaria, conjuntivitis, rinitis, disnea y/o shock mediada por anticuerpos IgE. La hipersensibilidad de tipo I puede ser difícil de distinguir de los síntomas del angioedema hereditario (AEH). Los anticuerpos IgE están inducidos por una exposición previa a los mismos antígenos o a antígenos similares a los que desencadenan la reacción. Por ejemplo:

- **Los pacientes alérgicos al conejo** pueden tener anticuerpos IgE preexistentes que pueden reaccionar con las trazas de impurezas proteínicas de conejo presentes en este medicamento.

Antes de iniciar el tratamiento con conestat alfa se debe preguntar a los pacientes si han estado expuestos previamente a conejos o si han experimentado algún signo o síntoma que pueda indicar una reacción alérgica.

Debido al riesgo de posibles reacciones alérgicas, conestat alfa está contraindicado en los pacientes con **alergia conocida o sospecha de alergia a los conejos**.

El tratamiento con conestat alfa debe iniciarse bajo la dirección y supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento del angioedema hereditario, y deberá administrarlo un profesional sanitario

Durante el período de administración e inmediatamente después, los pacientes serán sometidos a un estrecho control y una cuidadosa observación para detectar cualquier signo clínico o síntoma de hipersensibilidad. En caso de reacciones anafilácticas o shock anafiláctico, deberá administrarse tratamiento médico de urgencia.

Es fundamental informar a los pacientes sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, como habones, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia, e indicarles que deben avisar inmediatamente a su médico si aparecen tales síntomas.

Periódicamente (p. ej., cada año) se recordará a los pacientes que deben notificar cualquier reacción alérgica a los conejos.

Asimismo, es importante informar al paciente sobre la diferencia entre una crisis aguda de angioedema hereditario y una reacción de hipersensibilidad.

Si se sospecha hipersensibilidad de tipo I a este medicamento o si aparecen síntomas de alergia, el paciente debe interrumpir el tratamiento. Deberán contemplarse tratamientos alternativos cuyo origen no sea el conejo.

Los pacientes con evidencia clínica de alergia a la leche de vaca pueden tener anticuerpos cruzados contra las impurezas de la leche de coneja en este medicamento.

Aunque se considera improbable la reactividad cruzada entre la leche de vaca y la de coneja, no se debe descartar dicha posibilidad si un paciente presenta evidencia de alergia clínica a la leche de vaca y se debe vigilar al paciente por si presenta signos y síntomas de hipersensibilidad después de la administración. Se debe informar a los pacientes con alergia a la leche de vaca de que podrían reaccionar a conestat alfa. Se puede realizar una prueba intraepidérmica para descartar la reactividad cruzada entre la leche de vaca y la de coneja.

Se incluirá un protocolo para realizar una prueba de punción cutánea (SPT) con conestat alfa y un calendario de administración de una dosis de prueba por vía intravenosa en los pacientes que den resultado negativo en la prueba de punción cutánea, con criterios para interpretar los resultados, cuando presenten datos clínicos de alergia a la leche de vaca.

2. ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES (cuyo efecto es una reducción de la eficacia)

Existe riesgo de formación de anticuerpos anti-C1-INH y por tanto riesgo potencial de formación de anticuerpos neutralizantes. Ésto podría reducir los niveles de C1-INH funcional y disminuir la respuesta clínica (más abajo se indican los criterios que pueden dar pie a un análisis inmunológico).

Una respuesta clínica reducida puede ser motivo de sospecha de la presencia de anticuerpos neutralizantes:

- (a) En dos crisis agudas consecutivas de angioedema en algún paciente con AEH que respondió previamente al tratamiento con 50 U/kg de conestat alfa, hubo la necesidad de administrar dos dosis de medicamento para tratar la crisis aguda.

Y/O

- (b) En dos crisis agudas consecutivas de angioedema en un paciente con AEH que respondió previamente al tratamiento con 50 U/kg de conestat alfa, se produjo la ausencia de respuesta al tratamiento con conestat alfa antes de 4 horas, a pesar de utilizar la dosis adecuada de 50 U/kg.

Como primer paso en el diagnóstico, se recomienda medir la actividad del C1-INH funcional 15 minutos después de la infusión de una dosis de 50 U/kg de conestat alfa. Las concentraciones > 0,7 U/ml excluyen la presencia de anticuerpos neutralizantes clínicamente significativos.

Pharming Technologies B.V. ofrece acceso a un programa de análisis inmunológico de laboratorio para el seguimiento cuando se sospecha la aparición de anticuerpos neutralizantes. Debe considerarse la posibilidad de utilizar este programa de análisis en los pacientes con AEH que cumplen los criterios (a) o (b) anteriores y que no alcanzan una concentración de C1-INH funcional > 0,7 U/ml 15 minutos después de la infusión de una dosis de 50 U/kg de conestat alfa (véase más arriba):

Puede solicitarse un kit de análisis escribiendo a la siguiente dirección de correo electrónico:
medinfo.es@pharming.com.

Los procedimientos de recogida y envío de muestras de plasma se detallan en el APÉNDICE 1.

Tratamiento:

El cuadro clínico y las opciones de tratamiento para los pacientes con anticuerpos neutralizantes serían similares a los de los pacientes con angioedema adquirido (AEA). Generalmente, las crisis agudas de AEA requieren mayores dosis de C1-INH que las crisis agudas de AEH. La administración de C1-INH ha sido el tratamiento de elección en caso de crisis aguda de AEA que puede provocar la muerte. Además de una terapia de apoyo como la intubación en caso de crisis agudas potencialmente mortales, también puede utilizarse el tratamiento con icatibant.

3. HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III (hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos)

Existe un riesgo potencial de reacción de hipersensibilidad de tipo III mediada por complejos inmunes, debido a la formación de anticuerpos dirigidos las contra impurezas relacionadas con el hospedador (IRH).

Pharming Technologies B.V. ofrece acceso a un programa de análisis inmunológico de laboratorio para el seguimiento cuando se sospecha la aparición de reacciones de hipersensibilidad. Debe considerarse la posibilidad de utilizar este programa en los pacientes con AEH que cumplen los criterios (c) y/o (d) siguientes.

- (c) Reacción de hipersensibilidad de tipo III (síntomas en la piel, las articulaciones o los riñones) en los días o semanas posteriores a una administración de conestat alfa que, tras ser investigadas otras causas, no pueden explicarse completamente por la exposición y reacción a otros antígenos.
- (d) Reacciones de hipersensibilidad de tipo III en dos ocasiones consecutivas en los días o semanas posteriores a la administración del medicamento.

Puede solicitarse un kit de análisis escribiendo a **medinfo.es@pharming.com**.

Los procedimientos de recogida y envío de muestras de plasma se detallan en el APÉNDICE 1.

Tratamiento:

Si se obtienen resultados positivos en la prueba de detección de anticuerpos, debe interrumpirse cualquier tratamiento con conestat alfa. El tratamiento sintomático agudo de la hipersensibilidad de tipo III incluye el uso de agentes antiinflamatorios.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en **<https://www.notificaRAM.es>**.

También puede comunicarse al titular de la autorización de comercialización a través del email de contacto: **safety.es@pharming.com**.

