

0438/CNFV/DNFD
Panamá, 20 de junio de 2012

Para: **PROFESIONALES SANITARIOS**


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

NOTA INFORMATIVA

**INFORMACIÓN PARA LOS PROFESIONALES DE LA SALUD:
CONCLUSION DE LA REVISIÓN DEL BALANCE BENEFICIO- RIESGO DEL FINGOLIMOD
(GILENYA®) Y CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD.**

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:

En nota informativa de La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicada el 20 de abril del 2012, se comunica lo siguiente:

Tras la Evaluación llevada a cabo se considera que el balance beneficio- riesgo de fingolimod continúa siendo favorable para la indicación actualmente autorizada.

Se refuerzan las medidas de monitorización de los pacientes tras la administración de la primera dosis del medicamento.

Fingolimod esta indicado para el tratamiento de aquellos pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente en los que la enfermedad es grave y de rápida evolución, o bien no ha respondido al tratamiento con interferón beta.

En enero de 2012, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de medicamentos, inició la revisión del balance beneficio riesgo de fingolimod. Esta revisión fue motivada tras conocerse el caso de una paciente que falleció en los Estados Unidos durante las 24 horas posteriores a la administración de la primera dosis de fingolimod.

Para valorar adecuadamente este asunto, el CHMP ha revisado toda la información disponible procedente de ensayos clínicos y notificación espontánea, incluyendo los 15 casos de pacientes que fallecieron (de forma súbita o inexplicada) mientras se encontraban en tratamiento con fingolimod.

La mayor parte de los fallecimientos y de los eventos cardiovasculares notificados han tenido lugar en pacientes que se encontraban en tratamiento concomitante con otros medicamentos o que ya presentaban una historia previa de patología cardiovascular. Asimismo se ha puesto de manifiesto que la disminución de la frecuencia cardiaca que produce fingolimod tiene su efecto máximo, en la mayor parte de los pacientes, durante las primeras 6 horas posteriores a la administración de la primera dosis y que este efecto puede ser revertido tras la administración de atropina o isoprenalina.

La evaluación concluye que el balance beneficio- riesgo de fingolimod continua siendo favorable para la indicación actualmente establecida, **si bien recomienda que para prevenir el posible riesgo cardiovascular deben tenerse en cuenta nuevas advertencias y llevar a cabo una estrecha monitorización de los pacientes.**

En base a los resultados de la evaluación llevada a cabo por el CHMP, la Agencia Española de Medicamentos informa a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- **No se recomienda la administración de Fingolimod:**
 - En pacientes que se encuentren en tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia ó III.
 - En pacientes con antecedentes de patología cardiovascular o cerebrovascular en los que la aparición de bradicardia pueda empeorar su situación clínica (ej. Bloqueos AV de 2º grado tipo Mobitz II, síndrome del seno enfermo (trastornos del ritmo cardíaco), isquemia cardíaca, historia de bradicardia sintomática o síncope recurrentes). Si se considerase necesario iniciar tratamiento con fingolimod se deberá consultar con un cardiólogo.
 - En pacientes que sigan tratamiento con ciertos medicamentos con capacidad para provocar descensos de la frecuencia cardíaca (ej. Beta bloqueantes, verapamilo, diltiazem, ivabradina, digoxina, agentes anticolinérgicos, pilocarpina). Si se considerase necesario iniciar tratamiento con fingolimod se deberá consultar con un cardiólogo.
- **A todos los pacientes a los que se les vaya administrar fingolimod por primera vez se les deberá:**
 - Realizar un electrocardiograma antes de administrar la primera dosis y a las 6 horas de administrada ésta.
 - Medir la tensión arterial y la frecuencia cardíaca cada hora durante las 6 primeras horas, siendo recomendable una monitorización electrocardiográfica continua durante este periodo.
- **Se recomienda prolongar el tiempo de monitorización mas allá de las 6 horas posteriores a la administración de la primera dosis de fingolimod si:**
 - Al final del periodo de las 6 horas el paciente presenta la frecuencia cardíaca más baja de las observadas desde que se le administró la dosis del medicamento. En este caso la monitorización deberá prolongarse hasta que la frecuencia se normalice y en cualquier caso al menos, durante un periodo de 2 horas.
 - Si durante las 6 horas posteriores a la administración de la primera dosis de la primera dosis de fingolimod se presenta alguna de las siguientes condiciones clínicas, se recomienda prolongar la monitorización al menos durante toda la noche:
 - Frecuencia cardíaca ≤ 45 lpm
 - Intervalo QTc ≥ 500 msec
 - Bloqueo AV (no preexistente) de 2º grado o superior.

Referencias:

- http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_06-2012.pdf

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA- PANAMÁ

En nuestro país existe registrado un producto comercial con el principio activo Fingolimod del cual solo se ha recibido una notificación de sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) ocurrida en el extranjero.

El reporte recibido, a través del fabricante del producto, describe un caso sospechoso de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) en un paciente masculino de 57 años de edad con esclerosis múltiple, de nacionalidad Australiana que había estado bajo tratamiento previo aproximadamente por 4 años con natalizumab. En monitoreos de su tratamiento presentó resultados positivos en prueba para detectar presencia de virus JC (virus de John Cunningham) por lo que el clínico tratante suspende la terapia con Natalizumab y decide posteriormente tratar el paciente con fingolimod, debido al riesgo de LMP que presentaba el paciente.

En aproximadamente tres meses de estar en tratamiento con fingolimod el paciente presenta un cuadro característico de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) que en resonancia magnética cerebral mostró lesiones en el lóbulo occipital derecho, además de dar positivo a pruebas del virus JC en el líquido cefalorraquídeo. Inmediatamente se interrumpe el tratamiento con fingolimod.

Como resultados de la evaluación de esta sospecha de reacción adversa el Centro Nacional de Farmacovigilancia les señala lo siguiente:

- Es necesario realizar un seguimiento más estrecho de la seguridad de la terapia con fingolimod por tratarse de un fármaco nuevo, recordando que los datos de seguridad de los nuevos medicamentos en el mercado son limitados.

- La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad de etiología viral (virus JC), que afecta de forma subaguda o crónica la sustancia encefálica (materia blanca) provocando una desmielinización progresiva de ésta y afecta varias áreas.
- En condiciones de inmunodepresión, el virus es capaz de replicarse y adquirir un potencial neuropatógeno, destruyendo los oligodendrocitos y, en forma consecutiva, la mielina que recubre los axones.
- La leucoencefalopatía multifocal progresiva no es una reacción adversa documentada hasta la fecha como asociada al tratamiento con fingolimod, según las fuentes de información consultadas.
- Para el reporte recibido el resultado del algoritmo de causalidad de Karch & Lasagna modificado fue *Condicional* en donde el evento está más probablemente relacionado a otros factores que al medicamento.
- El uso de Natalizumab, se ha asociado a un incremento del riesgo de LMP. Debido a esto, los beneficios y riesgos del tratamiento con natalizumab deben ser reconsiderados en cada caso por el médico especialista y el paciente.

Cada uno de los factores de riesgo citados a continuación se asocia a un aumento del riesgo de LMP y son independientes entre sí:

1. Duración del tratamiento, especialmente, a partir de 2 años. Hay una experiencia limitada en pacientes que hayan recibido más de 4 años de tratamiento con Natalizumab, por lo que actualmente no es posible estimar el riesgo de LMP en estos pacientes.
2. Uso de inmunodepresores antes del tratamiento con Natalizumab.
3. Presencia de anticuerpos anti-VJC.

A continuación algunas recomendaciones a los profesionales sanitarios en cuanto al manejo de Fingolimod y datos importantes a considerar sobre el natalizumab:

- Es importante tener en consideración que la semivida del natalizumab es de 16 ± 4 días, una larga semivida por lo que es necesario considerar este aspecto al hacer cambios en la terapia de los pacientes sobre todo cuando es reemplazado por otros tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores ya que el efecto inmunosupresor de arrastre estaría presente si no se realiza un periodo de lavado prudente.
- Si se toma la decisión de detener el tratamiento con natalizumab, el médico deberá tener en cuenta que el natalizumab permanece en la sangre y que tiene efectos farmacodinámicos durante aproximadamente 12 semanas después de la última dosis. No se dispone de datos en pacientes con esclerosis múltiple en relación con la exposición concomitante con fármacos inmunodepresores. El uso de estos medicamentos poco después de la retirada del natalizumab puede dar lugar a un efecto inmunodepresor adicional.
- Es importante con respecto al riesgo de infecciones que antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, debe estar disponible un recuento sanguíneo completo. Durante el tratamiento también se recomienda realizar evaluaciones de forma periódica y cuando exista síntomas de infecciones. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos $< 0.2 \times 10^9 /L$ debe interrumpirse el tratamiento hasta su resolución, ya que en los ensayos clínicos se interrumpió el tratamiento con fingolimod en los pacientes con un recuento absoluto de linfocitos $< 0.2 \times 10^9 /L$.
- La eliminación del fingolimod después de la interrupción del tratamiento puede durar hasta 2 meses, y por consiguiente la vigilancia de las notificaciones debe continuar durante este periodo. Los pacientes deben ser instruidos por la notificación de los síntomas de infección hasta 2 meses después de la discontinuación de fingolimod.
- Con respecto al tratamiento previo con inmunosupresores como el natalizumab es importante señalar que debido a la larga semivida de este, la exposición concomitante, y del mismo modo los efectos inmunes concomitantes, podrían ocurrir hasta los 2-3 meses después de la discontinuación de natalizumab si el tratamiento con fingolimod fue iniciado inmediatamente. Por consiguiente, cuando se cambia a los pacientes de natalizumab a fingolimod se requiere precaución.
- Cuando se realiza el cambio desde otra medicación inmunosupresora, la duración y el mecanismo de acción de estas sustancias debe ser tenido en cuenta cuando se inicia el tratamiento con fingolimod para evitar efectos aditivos inmunosupresores, los cuales pueden aumentar el riesgo de infecciones.

- Si se decide interrumpir el tratamiento con fingolimod es necesario un intervalo de 6 semanas sin recibir ningún tratamiento (inmunosupresor), en base a la semivida, para el aclaramiento de fingolimod de la circulación. Progresivamente el recuento de linfocitos vuelve a los valores normales en aproximadamente 1-2 meses después de la interrupción del tratamiento. El inicio de otros tratamientos durante este intervalo de tiempo supondría la exposición concomitante con fingolimod.
- Los tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores no deben coadministrarse debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune. También se debe tener precaución cuando se cambia a los pacientes de un tratamiento de larga duración con efectos inmunes, tales como natalizumab o mitoxantrona. En ensayos clínicos de esclerosis múltiple el tratamiento concomitante de los brotes o recidivas con un ciclo corto de corticoides no fue asociado a un incremento de las tasas de infecciones.

Es necesario que los profesionales sanitarios tomen en consideración la información aportada con el fin de identificar y prevenir oportunamente posibles riesgos asociados al tratamiento de sus pacientes.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia mantendrá la monitorización y evaluación de los aspectos de seguridad que se puedan presentar a nivel nacional e internacional con este fármaco y les mantendrá actualizados.

Bibliografía consultada:

- KASPER, D.; BRAUNWALD, E.; FAUCI, A.; et al, HARRISON Principios de Medicina Interna, 16ª edición, México DF: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A., 2006, Vol. 1, 2709-2753.
- GOMEZ M; et al, Leucoencefalopatía multifocal progresiva en la provincia de Cádiz, España; *REV NEUROL* 2008; 47(5): 231-235.
- http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf [consulta: 21/06/2011]
- http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf
- <http://www.aemps.gob.es/cimalespecialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=34021&formato=pdf&formula rio=FICHAS&file=ficha.pdf>
- <http://www.rmu.org.uy/revista/2003v1/art10.pdf>
- Cohen JA, Barkhof F et al. Oral Fingolimod or intramuscular interferón for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-15 (TRANSFORMS)

Les recordamos reportar sus sospechas de Reacciones Adversas, Fallas Farmacéuticas y Fallas Terapéuticas a Medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono 512-9404, fax 512-9404/9196, e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa

Le solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

-----última línea-----

"Cambio en la salud, un compromiso de todos"

APARTADO POSTAL 2048, PANAMA 1, PANAMA

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