

010-21/CNFV/DFV/DNFD
23 de marzo de 2021.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **LICENCIADA ELVIA C. LAU R.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

FINGOLIMOD: ACTUALIZACIÓN DE SEGURIDAD PARA EL MONITOREO HEPÁTICO Y CRITERIOS DE SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO TRAS INFORMES DE LESIÓN HEPÁTICA GRAVE. ADEMÁS DE INFORMES DE CASOS MORTALES DE ENCEFALITIS Y MENINGITIS (MENINGOENCEFALITIS) CAUSADAS POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE Y VARICELA ZÓSTER DURANTE EL TRATAMIENTO.

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 LAS AUTORIDADES REGULADORAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Agencia Reguladora de Medicamentos y productos para la salud del Reino Unido (MHRA), publicó el 7 de enero de 2021 una actualización de seguridad para el producto Fingolimod, donde advierten sobre el riesgo de lesión hepática grave. También se han informado casos mortales de encefalitis y meningitis (meningoencefalitis) causadas por los virus del herpes simple y varicela zóster durante el tratamiento.

El fingolimod (Gilenya) está autorizado para tratar a pacientes de 10 años o más con esclerosis múltiple remitente- recidivante muy activa que no ha respondido al menos a un tratamiento modificador de la enfermedad o que es grave y rápidamente progresiva.

La esclerosis múltiple es la enfermedad autoinmune e inflamatoria desmielinizante que afecta a todo sistema nervioso central más frecuente a adultos jóvenes entre 20–50 años, y es la principal causa de discapacidad neurológica no traumática en este grupo. Su cuadro clínico suele ser de cuadros agudos neurológicos con remisiones posteriores y en algunos casos suelen ser progresivos hasta la muerte.

La esclerosis múltiple se divide en varios subtipos, de acuerdo al curso de la enfermedad, en este caso destacamos la esclerosis múltiple remitente- recurrente (recidiva) en la cual cerca del 85% de los pacientes debutan con esta forma, que se caracteriza por cuadros agudos de síntomas neurológicos con recuperaciones.

Nuevos datos sobre el riesgo lesión hepática grave.

En ensayos clínicos realizados, se informó que el 8% de los pacientes adultos que recibieron 0,5 mg de fingolimod al día desarrollaron niveles elevados de ALT que excedieron 3 veces el límite superior de lo normal (LSN) en comparación con el 2% que recibieron placebo. Se suspendió el fingolimod si las transaminasas séricas eran superiores a 5 veces el LSN. Los niveles elevados de transaminasas se produjeron normalmente durante el primer año de tratamiento y volvieron a la normalidad dentro de los 2 meses posteriores a la interrupción del tratamiento con fingolimod.

El retratamiento resultó en un aumento de los niveles de transaminasas en algunos pacientes, lo que apoya una **relación causal**.

Una revisión europea reciente de los datos de seguridad identificó 7 casos de lesión hepática clínicamente significativa que se desarrollaron entre 10 días y 5 años después del inicio del tratamiento con fingolimod, incluidos 3 informes posteriores a la comercialización de insuficiencia hepática aguda que requirió un trasplante de hígado. Las muestras de hígado mostraron necrosis hepática submasiva en 2 pacientes, y una de estas muestras también contenía características de hepatitis aguda.

Al 31 de agosto de 2020, en todo el mundo, más de 307.200 personas (836.200 pacientes-año) con esclerosis múltiple han sido tratadas con fingolimod en ensayos clínicos y en la práctica clínica habitual.

Durante el tratamiento con fingolimod se ha notificado un pequeño número de casos de lesión hepática clínicamente significativa (de gravedad), incluida insuficiencia hepática aguda que requirió trasplante.

Se recomienda controlar la función hepática de forma rutinaria (incluida la bilirrubina): antes de iniciar el tratamiento; durante el tratamiento en los meses 1, 3, 6, 9 y 12; y luego periódicamente hasta 2 meses después de su interrupción.

En el caso de los pacientes sin signos y síntomas de lesión hepática, el consejo actualizado es:

- controlar las pruebas de función hepática con más frecuencia si los niveles séricos de aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) superan 3 veces el límite superior de lo normal (LSN) pero menos de 5 veces el LSN con un nivel de bilirrubina normal.
- suspender el uso de fingolimod si los niveles de ALT o AST superan 5 veces el LSN o si son al menos 3 veces el LSN y la bilirrubina aumenta.
- se puede reiniciar el uso de fingolimod después de una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo de la causa subyacente cuando los niveles séricos hayan regresado a la normalidad.

En los casos de pacientes con síntomas o signos de disfunción hepática se recomienda:

- comprobar las pruebas de función hepática con urgencia.
- suspender el fingolimod si se confirma una lesión hepática significativa;
- Se puede considerar un tratamiento adicional con fingolimod después de la recuperación solo si se establece una causa alternativa de disfunción hepática.

Nueva información sobre el riesgo de meningitis o encefalitis (meningoencefalitis)

Después de la revisión sobre los riesgos de infecciones por herpes zóster / herpes simple sobre casos notificados en pacientes con tratamiento con fingolimod; y que en la revisión se consideraran los casos notificados de infecciones con diseminación visceral o del SNC, algunas de las cuales fueron mortales, también se ha actualizado la información de seguridad sobre el uso del medicamento.

Seguir atentos a las infecciones por fingolimod; la información se ha actualizado para incluir infecciones por herpes zóster / herpes simple con diseminación visceral o del SNC.

Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si tienen fiebre o signos de infección (incluida la gripe o el herpes zóster) o si tienen síntomas de

meningitis o encefalitis durante el tratamiento con fingolimod y hasta 2 meses después de la última dosis.

Recomendación del Centro Nacional de Farmacovigilancia:

- Se exhorta a los profesionales de la salud tomar en consideración la información de seguridad comunicada sobre fingolimod como principio activo.
- A los padres de los pacientes se les recomienda consultar al profesional de la salud por cualquier duda o inquietud sobre su terapia.
- Solicitar a los Laboratorios fabricantes de los productos que contengan fingolimod como principio activo, incluir esta información de seguridad en la monografía e inserto de sus productos.
- Ante las sospechas de reacciones adversas, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSA), a través de los formularios correspondientes. Se les recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Situación en Panamá

- A la fecha en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados varios productos comerciales que contienen como principio activo fingolimod.
- En el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han presentado notificaciones de sospecha de reacciones adversas, asociadas al principio activo fingolimod no relacionadas con el riesgo de lesión hepática grave. Tampoco de casos mortales de meningitis y encefalitis (meningoencefalitis) causadas por herpes simples y herpes zóster durante el tratamiento con fingolimod.

Acciones del Centro Nacional de farmacovigilancia

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha emitido dieciséis (16) notas informativas y/o de seguridad de Medicamentos relacionadas con fingolimod:

1. Nota informativa N° 0064 /CNFV/DNFD del 2 de febrero de 2012: "Fingolimod (ginleya): "Inicio de la revisión del balance beneficio-riesgo".
2. Nota informativa N°0438/CNFV/ DNFD 20 de junio de 2012: "Información para los profesionales de la salud: conclusión de la revisión del balance beneficio-riesgo del fingolimod (gilenya) y consideraciones de seguridad".
3. Nota informativa N°0100/CNFV/DNFD 3 de febrero 2014: "Investigación de una rara infección cerebral en un paciente bajo tratamiento con fingolimod (gilenya)".
4. Nota informativa N°0219/CNFV/DNFD 25 de febrero de 2013 "Información para los profesionales de la salud: fingolimod (gilenya): se amplían las recomendaciones de monitorización".



5. Nota de seguridad N°1296/CNFV/DNFD 16 de octubre de 2014: “Se amplían las recomendaciones de monitorización de fingolimod (gilenya)”.
6. Nota de seguridad de medicamentos N°090/CNFV/DFV/DNFD 25 de agosto de 2015: “Información para los profesionales de la salud: FDA advierte sobre casos de infección cerebral rara asociadas con gilenya (fingolimod)”.
7. Nota de seguridad de medicamentos N° 139/CNFV/DFV/DNFD 23 de noviembre 2015: “Información de seguridad del principio activo fingolimod: riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y neoplasias”.
8. Nota de seguridad de medicamentos N° 043/CNFV/DFV/DNFD del 23 de marzo de 2016: “Recomendaciones para minimizar la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y cáncer en la piel asociados a fingolimod”.
9. Nota de seguridad de medicamentos N°078/CNFV/DFV/DNFD 2 de agosto de 2017: Revisión de seguridad de fingolimod y el riesgo de crecimiento anormal del tejido cáncer”.
10. Nota de seguridad de medicamentos N° 0104/CNFV/DFV/DNFD 14 de septiembre de 2017: “Evaluación de la señal de efecto de rebote con fingolimod”.
11. Nota de seguridad de medicamentos N°158/CNFV/DFV/DNFD 9 de noviembre de 2017: “Fingolimod: nuevas contraindicaciones de uso en pacientes con patología cardíaca subyacente y recomendaciones de revisiones dermatológicas”.
12. Nota de seguridad de medicamentos N°011/CNFV/DFV/DNFD 9 de marzo de 2018: “Evaluación del riesgo potencial de disminución de las cantidades de plaquetas en la sangre (trombocitopenia) asociados a fingolimod”.
13. Nota de seguridad de medicamentos N°015/CNFV/DFV/DNFD 4 de febrero de 2019: “Gilenya (fingolimod)- empeoramiento grave de la esclerosis múltiple después de suspender el medicamento”.
14. Nota de seguridad de medicamentos N°059/CNFV/DFV/DNFD del 16 de septiembre de 2019: “Fingolimod: exposición durante el embarazo y sus efectos”.
15. Nota de seguridad de medicamentos N°082/CNFV/DFV/DNFD 8 de noviembre de 2019: “Mayor riesgo de malformaciones congénitas con el uso de fingolimod, nueva contraindicación durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos efectivos”.
16. Nota de seguridad de medicamentos N°075-20/CNFV/DFV/DNFD 26 de noviembre de 2019: “Fingolimod: nuevas recomendaciones para prevenir el riesgo de daño hepático”.

Fuentes Bibliográficas:

- Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido MHRA [en línea]< <https://www.gov.uk/drug-safety-update/fingolimod-gilenyav-updated-advice-about->

the-risks-of-serious-liver-injury-and-herpes-meningoencephalitis#report-suspected-reactions-on-a-yellow-card < [Consultada: 23/03/2021]>.

- Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. < [Consultada: 23/03/2021]>.
- Revista Cielo [en línea]< https://www.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422012000500005>< [Consultada: 23/03/2021] >.

PD.: El objetivo de esta alerta es difundir la información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. En esta alerta se incluye traducción no oficial del texto original. Por lo que sólo es de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá la información contenida en el texto en su idioma original.

-----Última Línea-----

aqv

