

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

FINGOLIMOD (▼ GILENYA®): RECOMENDACIONES SOBRE LOS RIESGOS RELACIONADOS CON SU EFECTO INMUNOSUPRESOR

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado, junto con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), de las recomendaciones tras la revisión periódica de los datos de seguridad sobre fingolimod (▼ Gilenya®)*: se han constatado riesgos asociados a su efecto inmunosupresor, en particular la aparición de infecciones incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), cáncer cutáneo de células basales y linfoma. Se recomienda a los profesionales sanitarios Vigilar la posible aparición de LMP e informar a los pacientes de los síntomas sugestivos de la misma. En caso de sospecha de LMP se debe suspender el tratamiento con fingolimod hasta que ésta se haya descartado. También se recomienda no iniciar el tratamiento con fingolimod en pacientes con infección grave activa hasta su completa resolución y valorar la suspensión del mismo en el caso de aparición de infección grave; asimismo, debe vigilarse la aparición de lesiones cutáneas, llevando a cabo una evaluación dermatológica al inicio del tratamiento y periódicamente a lo largo del mismo.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), junto con la Agencia Europea de Medicamentos, ha informado¹ del resultado de la revisión de la información de seguridad de **fingolimod (Gilenya®)**.

Fingolimod (Gilenya®) es un medicamento inmunosupresor autorizado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa (ver ficha técnica de Gilenya para una información detallada).

Debido a su mecanismo de acción, **fingolimod** produce una reducción importante de los linfocitos circulantes con un efecto inmunosupresor que puede predisponer a reacciones adversas graves.

Tras la revisión periódica de los datos de farmacovigilancia, se ha identificado el riesgo de algunas reacciones adversas graves relacionadas con su carácter inmunosupresor como son:

- Infecciones oportunistas, incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): el efecto inmunosupresor

* Los medicamentos identificados con un triángulo negro invertido (▼) a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica son medicamentos de “seguimiento adicional” en toda la Unión Europea: se deben notificar todas las reacciones adversas que se sospechen relacionadas con su utilización.

de **fingolimod** aumenta el riesgo de infecciones virales (herpes simple, varicela zoster), fúngicas (por ejemplo meningitis criptocócica) o bacterianas (micobacterias atípicas). Los datos recogidos hasta la fecha muestran que se ha notificado un número elevado de infecciones, algunas de ellas graves.

En relación con la LMP, se han notificado casos de LMP en pacientes tratados con **fingolimod** a nivel mundial, concretamente 3 casos confirmados en pacientes sin tratamiento previo con **natalizumab** y otros 17 casos sospechosos de LMP en los que el paciente había recibido previamente tratamiento con **natalizumab**.

La LMP es una enfermedad desmielinizante de frecuencia rara pero grave, que puede llegar a provocar la muerte o la severa discapacidad del paciente, causada por el virus John Cunningham (VJC). Se desconoce la influencia de la linfopenia en la exactitud del test de anticuerpos frente al VJC, adicionalmente se debe considerar que un resultado negativo en este test no descarta la posibilidad de una infección posterior por el VJC.

- Carcinoma cutáneo de células basales y linfoma: se han notificado casos de carcinoma de células basales. Estos casos proceden tanto de los ensayos clínicos como de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas después de la comercialización. Adicionalmente, se han notificado casos de linfoma en pacientes tratados con **fingolimod**. El uso de **fingolimod** está contraindicado en pacientes con enfermedad maligna activa.

■ RECOMENDACIONES A LOS PROFESIONALES SANITARIOS

Basándose en los datos disponibles y con objeto de prevenir los riesgos asociados a fingolimod, relacionados con su efecto inmunosupresor, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Considerar la posible **aparición de LMP** e informar a los pacientes de los síntomas sugestivos de la misma, recomendándoles que busquen atención médica en el caso de que estos aparezcan.
- **Antes de iniciar** el tratamiento con fingolimod debe disponerse de una **resonancia magnética (RNM) cerebral de referencia** (realizada durante los tres meses previos).
- Prestar atención durante las **resonancias magnéticas rutinarias** a la posible **aparición de lesiones que sugieran LMP**, y suspender el tratamiento en caso de sospecha y hasta esta se haya descartado.
- **No iniciar** el tratamiento con fingolimod en pacientes con **infección grave activa** hasta su completa resolución y valorar la suspensión del mismo en el caso de aparición de infección grave. Deben reconsiderarse los beneficios y riesgos antes de reiniciar el tratamiento con fingolimod.
- **Continuar vigilando** la posible **aparición de infecciones después** de la suspensión del tratamiento ya que el tiempo de eliminación de fingolimod puede prolongarse hasta dos meses.

- Vigilar la **aparición de lesiones cutáneas**, llevando a cabo una evaluación dermatológica al inicio del tratamiento y, al menos, anualmente a lo largo del mismo.

Por último, se recuerda que **antes de iniciar el tratamiento con fingolimod se debe disponer de un hemograma reciente** con objeto de descartar el efecto inmunosupresor de tratamientos previos, realizándose además controles periódicos (p. ej. cada tres meses) y en caso de signos de infección.

La información del medicamento Gilenya® reunidas en su ficha técnica y prospecto, será actualizada con esta información y recomendaciones.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fingolimod (▼Gilenya®): recomendaciones sobre los riesgos relacionados con su efecto inmunosupresor. Nota informativa MUH (FV), nº 12/2015, 21 diciembre 2015. Disponible en web: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_12-fingolimod-gilenya.htm (consultado 2 febrero 2016).

RIESGO DE DESCOMPENSACIÓN E INSUFICIENCIA HEPÁTICA TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE ▼VIEKIRAX®

La Agencia Española de Medicamentos (AEMPS) ha informado que se han notificado casos, algunos de ellos graves, de descompensación e insuficiencia hepática en pacientes a los que se les había administrado ▼Viekirax®, sólo o en combinación con ▼Exviera®. No se recomienda el uso de Viekirax® en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y permanece contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). En caso de pacientes con cirrosis que comiencen tratamiento con ▼Viekirax®, deberá monitorizarse la función hepática, especialmente al inicio del tratamiento. En aquellos pacientes en tratamiento en los que se produzca descompensación hepática clínicamente relevante, deberá suspenderse el tratamiento.

La AEMPS ha informado¹ de que se han notificado casos, algunos graves, de descompensación e insuficiencia hepática en pacientes tratados con ▼Viekirax® solo, o en combinación con otro antiviral, ▼Exviera®, en hepatitis C.

Viekirax® y Exviera® son dos medicamentos antivirales indicados^{2,3}, en combinación con otros medicamentos, para el tratamiento de la hepatitis C crónica en adultos. Viekirax® contiene ombitasvir, paritaprevir y ritonavir, y Exviera® contiene dasabuvir.

* Los medicamentos identificados con un triángulo negro invertido (▼) a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica son medicamentos de "seguimiento adicional" en toda la Unión Europea: se deben notificar todas las reacciones adversas que se sospechen relacionadas con su utilización.

Se han notificado casos de descompensación e insuficiencia hepática en pacientes tratados con Viekirax® como único tratamiento antiviral o en combinación con Exviera® o con ribavirina. La mayor parte de los casos graves, tuvieron lugar en pacientes que, antes de comenzar el tratamiento antiviral, ya presentaban cirrosis avanzada o descompensada.

Tras la evaluación europea de la información disponible, y teniendo en cuenta el mecanismo de acción de los antivirales implicados, se ha concluido que, aunque la propia enfermedad hepática subyacente dificulta la evaluación de los casos notificados, el riesgo potencial de lesión hepática de estos medicamentos no puede excluirse.

■ RECOMENDACIONES

En base a ello, la AEMPS informa a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- No se recomienda administrar Viekirax®, sólo o en combinación con Exviera®, en **pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B)** y permanece **contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C)**.
- En aquellos **pacientes Child-Pugh B actualmente en tratamiento**, se recomienda **vigilar la posible aparición de descompensación hepática** como se indica a continuación para los pacientes con cirrosis hepática.
- En **pacientes con cirrosis** a los que se les vaya a administrar Viekirax®, concomitantemente o no con Exviera®, se deberá:
 - Vigilar la aparición de signos o síntomas de **descompensación hepática durante el tratamiento**.
 - Monitorizar la función hepática mediante pruebas analíticas (entre las que se incluirán determinaciones de bilirrubina directa) antes de comenzar el tratamiento, durante las primeras 4 semanas después de instaurado éste y posteriormente cuando esté clínicamente indicado.
- En los pacientes en los que se produzca **descompensación hepática clínicamente relevante** deberá suspenderse el tratamiento inmediatamente.

Adicionalmente la AEMPS informa que se van a actualizar las fichas técnicas y prospectos de ▼Viekirax® y ▼Exviera® para incluir la información a la que se ha hecho referencia.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Riesgo de descompensación e insuficiencia hepática tras la administración de ▼Viekirax®. Nota informativa MUH (FV), nº 13/2015, 23 de diciembre de 2015. Disponible en la web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_13-insuficiencia-hepatica-viekirax.htm (consultado 3 febrero 2016).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Viekirax. Disponible en la web: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&especialidad=viekirax>
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Exviera. Disponible en la web: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar&especialidad=exviera>

POSIBLE RIESGO DE DEPÓSITOS CEREBRALES CON EL USO REPETIDO DE AGENTES DE CONTRASTE BASADOS EN GADOLINIO

La FDA ha informado del inicio de la revisión de los casos publicados sobre depósitos de gadolinio en el cerebro, en pacientes en los que se utilizaron reiteradamente estos medios de contraste de gadolinio en sucesivas resonancias magnéticas (RM). Se recomienda reevaluar los casos en los que se pretendan sucesivas RM, tal como hay establecido en ciertos protocolos de tratamiento.

La FDA, agencia reguladora de los EE. UU. en materia de medicamentos, ha informado¹ de los trabajos de investigación que está llevando a cabo con motivo de la publicación de casos de depósitos en cerebro, por el uso repetido de medios de contraste basados en gadolinio (MCBG) en exploraciones de resonancia magnética (RM).

La investigación se centra en el riesgo de depósitos en cerebro de gadolinio de los MCBG para RM, tras un uso reiterado. Las RM ayudan a detectar anomalías de los órganos del cuerpo, vasos sanguíneos y otros problemas, como parte del tratamiento para el cáncer, la esclerosis múltiple u otras enfermedades. Recientemente se ha publicado en revistas médicas que los depósitos de MCBG permanecen en el cerebro de algunos pacientes que se someten a cuatro o más RM, mucho después de la última administración²⁻²². Se desconoce si estos depósitos de gadolinio son nocivos o pueden provocar efectos secundarios adversos.

La FDA, junto con su Centro Nacional de Investigaciones Toxicológicas (NCTR, por sus siglas en inglés), estudiará más profundamente este posible riesgo para la seguridad. Se está trabajando con los investigadores y la industria para comprender el mecanismo de retención de gadolinio y determinar si hay alguna reacción adversa posible para la salud humana. Dada la necesidad de más información, en este momento, no se va a exigir a los fabricantes que cambien la información de las fichas técnicas de los MCBG.

A fin de disminuir la posibilidad de acumulación de gadolinio, los profesionales sanitarios deben considerar limitar el uso de MCBG a circunstancias clínicas en las cuales sea necesaria la información adicional proporcionada por el contraste. Se insta a los profesionales sanitarios a replantearse la necesidad de reiteradas RM con MCBG en protocolos de tratamiento establecidos.

Los pacientes, familiares y cuidadores deben hablar con sus profesionales sanitarios si tienen alguna duda o pregunta sobre el uso de MCBG con las RM. Este problema afecta solo a los MCBG; no se aplica a otros tipos de medios de contraste y exploración utilizados para otros procedimientos por imágenes, como los basados en yodo o radionúclidos.

Una vez se han administrado los MCBG se eliminan del organismo principalmente por vía renal. Sin embargo, cantidades mínimas de gadolinio pueden permanecer en el organismo durante mucho tiempo. Recientemente, estudios realizados en personas y animales han confirmado que el gadolinio puede permanecer en el cerebro, incluso en pacientes con función renal normal²⁻²². La información disponible no identifica ningún efecto adverso para la salud.

Se insta a los profesionales sanitarios, pacientes y familiares/cuidadores a informar los posibles efectos secundarios de los MCBG al programa MedWatch de la FDA, el programa básico de farmacovigilancia.

■ RECOMENDACIONES

Para reducir el potencial de acumulación de gadolinio, la FDA ha informado a los profesionales sanitarios sobre la posibilidad de limitar los medios de contraste basados en gadolinio (MCBG) a las circunstancias clínicas en las que es necesaria la información adicional proporcionada por el contraste.

También se insta a los profesionales de la salud para reevaluar la necesidad de resonancias magnéticas repetitivas con MCBG en los protocolos de tratamiento establecidos.

Nota: Medicamentos en España con medios de contraste derivados de gadolinio de uso hospitalario: **gadobenato de dimeglumina (MultiHance®)**, **gadobutrol (Gadovist®)**, **gadodiamida (Omniscan®)**, **gadofosveset trisodio (Vasovist®)**, **gadopentetato dimeglumina (Magnetolux®)**, **gadoterato de meglumina (Dotarem®)**, **gadoteridol (ProHance®)**, **gadoversetamida (OptiMARK®)**, **gadoxetato disodio (Primovist®)**.

Referencias

1. US FDA Drug Safety Communication: FDA evaluating the risk of brain deposits with repeated use of gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI). 27 July 2015. Disponible en la web: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm457153.htm> (consultado 4 febrero 2016).
2. Absinta M, Rocca MA, Filippi M. Dentate nucleus T1 hyperintensity in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32: E120-1.
3. Adin ME, Yousem DM, Kleinberg L. Hyperintense dentate nuclei on T1 weighted MRI. *Neuroradiol* 2014;56: 247.
4. Caruso RD, Postel GC, McDonald CS, Sherry RG. High signal on T1-weighted MR images of the head: a pictorial essay. *Clin Imaging* 2001;25: 312-9.
5. Errante Y, Cirimele V, Mallio CA, Di Lazzaro V, Zobel BB, Quattrocchi CC. Progressive increase of T1 signal intensity of the dentate nucleus on unenhanced magnetic resonance images is associated with cumulative doses of intravenously administered gadodiamide in patients with normal renal function, suggesting dechelation. *Invest Radiol* 2014;49: 685-90.
6. Ginat DT, Meyers SP. Intracranial lesions with high signal intensity on T1-weighted MR images: differential diagnosis. *Radiographics* 2012;32: 499-516.
7. Kanal E, Tweedle MF. Residual or retained gadolinium: practical implications for radiologists and our patients. *Radiology* 2015;275: 630-4.
8. Kanda T, Kawaguchi H. Hyperintense dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images are associated with gadolinium-based contrast media. *Neuroradiol* 2013;55: 1268-9.
9. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology* 2014;270:834-41.
10. Kanda T, Osawa M, Oba H, Toyoda K, Kotoku J, Haruyama T, et al. High signal intensity in dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images: association with linear versus macrocyclic gadolinium chelate administration. *Radiology* 2015;275: 803-9.
11. Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, Toyoda K, Oba H, Kotoku J, et al. Gadolinium-based contrast agent accumulates in the brain even in subjects without severe renal dysfunction: evaluation of autopsy brain specimens with inductively coupled plasma mass spectroscopy. *Radiology* 2015;142690. [Epub ahead of print].

12. Kasahara S, Miki Y, Kanagaki M, Yamamoto A, Mori N, Sawada T, et al. Hyperintense dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images is associated with a history of brain irradiation. *Radiology* 2011;258: 222-8.
13. Maschke M, Weber J, Dimitrova A, Bonnet U, Bohrenkämper J, Sturm S, et al. Age-related changes of the dentate nuclei in normal adults as revealed by 3D fast low angle shot (FLASH) echo sequence magnetic resonance imaging. *J Neurol* 2004;251: 740-6.
14. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2015;275:772-82.
15. Neruda A, Prayer D, Slavic I, Weber M. Is there any relationship between radiotherapy and MRI-signal changes in the basal ganglia and/or dentate nucleus? *Neuroradiol J* 2010;23:285-6.
16. Quattrocchi CC, Mallio CA, Errante Y, Cirimele V, Carideo L, Ax A, et al. Gadodiamide and dentate nucleus T1 hyperintensity in patients with meningioma evaluated by multiple follow-up contrast-enhanced magnetic resonance examinations with no systemic interval therapy. *Invest Radiol* 2015;50:470-2.
17. Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, Eidel O, Burth S, Kickingreder P, et al. Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. *Radiology* 2015;275: 783-91.
18. Ramalho J, Castillo M, AIObaidey M, Nunes RH, Ramalho M, Dale BM, et al. High signal intensity in globus pallidus and dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images: evaluation of two linear gadolinium-based contrast agents. *Radiology* 2015 Jun 16;150872 [Epub ahead of print].
19. Robert P, Lehericy S, Grand S, Violas X, Fretellier N, Idée JM, et al. T1-weighted hypersignal in the deep cerebellar nuclei after repeated administrations of gadolinium-based contrast agents in healthy rats: difference between linear and macrocyclic agents. *Invest Radiol* 2015 Jun 22 [Epub ahead of print].
20. Roccatagliata L, Vuolo L, Bonzano L, Pichiecchio A, Mancardi GL. Multiple sclerosis: hyperintense dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images is associated with the secondary progressive subtype. *Radiology* 2009; 251:503-10.
21. Sanyal S, Marckmann P, Scherer S, Abraham JL. Multiorgan gadolinium (Gd) deposition and fibrosis in a patient with nephrogenic systemic fibrosis--an autopsy-based review. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3616-26.
22. Warakaulle DR, Anslow P. Differential diagnosis of intracranial lesions with high signal on T1 or low signal on T2-weighted MRI. *Clin Radiol* 2003; 58: 922-33.

IMPORTANTE

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013 de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H.

¿QUÉ NOTIFICAR?

Se deben notificar las **sospechas de RAM**:

- con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS,
- principalmente las **RAM ‘graves’** (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicamente importantes y las transmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o **RAM ‘inesperadas’** de cualquier medicamento,
- con medicamentos de **‘seguimiento adicional’** (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con un triángulo negro invertido (▼) a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con triángulo negro en la web de la AEMPS, en la sección de CIMA con criterio de búsqueda del “Triángulo negro”: <http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
- las que sean consecuencia de **‘errores de medicación’**, que ocasionen daño en el paciente,
- las originadas por **‘interacciones’** con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumo de pomelo, ahumados, crucíferas, etc).

¿CÓMO NOTIFICAR?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las ‘**tarjetas amarillas**’. Consulte en este directorio su **Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente**.

NUEVO MÉTODO: se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaRAM.es/>, y el sistema electrónico hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para **ciudadanos**, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

¿DÓNDE CONSEGUIR TARJETAS AMARILLAS?

Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del “Catálogo de Medicamentos” y en las páginas de Internet <http://www.portalfarma.com> y http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf.

¿DÓNDE CONSULTAR LAS FICHAS TÉCNICAS Y PROSPECTOS DE LOS MEDICAMENTOS?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es> >> seleccionando >> **“CIMA: Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS, Humanos”**, se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT Plus.

NOTA: la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.