

Ref.: UCD244/16
PMN/JRS/CLS/MRG/mms

Santiago, 26 de Diciembre de 2016

NOTA INFORMATIVA DE FARMACOVIGILANCIA

RIESGO POTENCIAL DE LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA ASOCIADA AL USO DE DIMETILFUMARATO, ESPECIALMENTE EN PACIENTES CON LINFOPENIA GRAVE

El dimetilfumarato es un éster del ácido fumárico, que se encuentra autorizado en Chile, España y Estados Unidos, entre otros países, para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente¹.

La Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) es una enfermedad desmielinizante de curso subagudo o crónico que afecta a la sustancia blanca subcortical del sistema nervioso central y que está causada por un virus oportunista, el virus John Cunningham (virus JC o VJC), el cual suele estar presente en la población general, pero que sólo origina LMP si el sistema inmunitario se encuentra debilitado. Se trata de una enfermedad rara, pero grave, que puede llegar a provocar discapacidad o la muerte en el paciente^{2, 3}.

De acuerdo a la información que emanó, en un principio, de las Agencias de Medicamentos de España y de Reino Unido, se han identificado a nivel internacional algunos casos de (LMP) asociados al tratamiento con dimetilfumarato. Todos los pacientes afectados presentaron anticuerpos anti-VJC positivos en el momento del diagnóstico de LMP. La aparición de linfopenia grave y prolongada (con recuentos linfocitarios inferiores a $0,5 \times 10^9/l$ a lo largo de más de seis meses) durante el tratamiento con dimetilfumarato ha sido identificada como un posible factor de riesgo para el desarrollo de LMP^{4, 5, 6}.

En relación a lo anteriormente expuesto, las mencionadas agencias han recomendado a los profesionales sanitarios que:

1. Proporcionen a los pacientes información acerca del riesgo de desarrollar LMP, así como de los síntomas sugestivos de la misma.
2. Realicen seguimiento estrecho a los pacientes mediante hemogramas completos y resonancias nucleares magnéticas cerebrales.
3. Consideren la posible interrupción del tratamiento en caso de que se desarrolle linfopenia grave y prolongada.
4. Suspendan inmediatamente el tratamiento ante la sospecha de LMP.

En Chile, no se registran reportes de sospechas de reacciones adversas para este medicamento, lo cual, al menos en parte, podría deberse al hecho de que es un medicamento con una indicación muy específica, por lo tanto es usado por un pequeño número de pacientes⁷. No obstante, con el objeto de intentar reducir al mínimo el riesgo de LMP asociado a la administración de dimetilfumarato y de detectar precozmente su aparición, este Instituto recoge las recomendaciones de ambas agencias y recomienda a los profesionales sanitarios que adopten la siguiente línea de acción:

Antes de iniciar el tratamiento:

- Realizar hemograma completo (incluyendo linfocitos) y disponer de una resonancia magnética (RMN) cerebral de referencia, tomada dentro de los tres meses previos al inicio de la terapia.
- Informar a los pacientes acerca del riesgo de desarrollar LMP, sus síntomas y acciones a tomar si se presentan.

Una vez iniciado el tratamiento:

- Realizar hemogramas completos cada tres meses.
- Considerar la interrupción del tratamiento si el paciente desarrolla linfopenia grave y prolongada (recuento de linfocitos inferior a $0,5 \times 10^9/l$ a lo largo de seis meses). En caso de considerar pertinente continuar administrando el medicamento, se deberá informar al paciente acerca del incremento de riesgo de desarrollar LMP y valorar si dicho riesgo potencial supera los beneficios. Si conjuntamente se decide continuar el tratamiento, se recomienda realizar RMN con mayor frecuencia, con el objeto de llevar a cabo una vigilancia más estrecha del paciente.
- Si el tratamiento se interrumpe debido a la linfopenia, monitorear que los niveles de linfocitos vuelvan al valor normal.
- En cualquier caso, siempre que se sospeche LMP deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con dimetilfumarato hasta descartar el diagnóstico.

Es importante mencionar que estas recomendaciones han sido incluidas en los folletos dirigidos al profesional y paciente del producto farmacéutico que contiene dimetilfumarato, registrado actualmente en nuestro país.



MINISTERIO DE SALUD
DR. ALEX FIGUEROA MUÑOZ
DIRECTOR DIRECTOR (TyP)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Referencia:

1. Instituto de Salud Pública. Base de datos institucional GICONA: F-21324; F-21323. (Consultada 04-10-2016).
2. Nihgov. [Online]. Disponible en: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/leucoencefalopatia_multifocal_progresiva.htm (Consultada 04-10-2016).
3. Medlineplusgov. [Online]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000674.htm> (Consultada 04-10-2016).
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Información de Seguridad. [Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUHL_FV_11-Dimetilfumarato.pdf]. (Consultada 04-10-2016).
5. Agencia de Medicamentos del Reino Unido. Información de Seguridad. [Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/dimethyl-fumarate-teclídera-updated-advice-on-risk-of-progressive-multifocal-leukoencephalopathy>]. (Consultada: 04-10-2016)
6. Agencia de Medicamentos del Reino Unido. Información de Seguridad. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/dimethyl-fumarate-teclídera-fatal-pml-in-a-ms-patient-with-severe-prolonged-lymphopenia>]. (Consultada: 04-10-2016)
7. Instituto de Salud Pública. Base de datos de reportes de sospechas de RAM y ESAVI. (Consultada: 20-12-2016)

