

UCD: 95/19



## FINGOLIMOD: RECOMENDACIONES SOBRE LOS RIESGOS ASOCIADOS AL TRATAMIENTO CON FINGOLIMOD.

Información para profesionales de la salud y pacientes.

CBG/JRS/MAG/mms



**Resumen:** Fingolimod es utilizado para la Esclerosis Múltiple, constituyendo una alternativa para los pacientes refractarios a la terapia habitual. Luego de una revisión de la seguridad de este medicamento, el ISP considera necesario reforzar recomendaciones relacionadas con su uso y el riesgo de cáncer, infecciones oportunistas y trastornos cardiacos, y también de reactivación de la enfermedad tras su suspensión.

La Esclerosis Múltiple (EM) corresponde a una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune desmielinizante del Sistema Nervioso Central (SNC), caracterizada por episodios que recurren y remiten, y habitualmente se presentan de manera progresiva, de fatiga, parestesia, dolor focal, ataxia, temblor, problemas visuales, disfunción sexual, disfunción vesical y espasticidad, entre otros síntomas, según el territorio del SNC que se encuentre comprometido<sup>1</sup>. El promedio de prevalencia de EM en el mundo es de 30 por cada 100.000 personas, mientras que en Chile se calcula en alrededor de 14 por 100.000 habitantes, con unos 2.400 casos en el país, aproximadamente<sup>2</sup>.

Durante el año 2010, la Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR) se incorporó bajo modalidad Garantía Explícita en Salud, contando también, desde el año 2015, con cobertura a través de la Ley Ricarte Soto para aquellos pacientes refractarios a la terapia habitual<sup>3</sup>.

Fingolimod fue el primer fármaco oral aprobado en el mundo para el tratamiento de la EMRR, cuya acción se basa en una retención rápida, selectiva y reversible de los linfocitos dentro de los ganglios linfáticos, consiguiendo una menor invasión al SNC de linfocitos autorreactivos, y, por lo tanto, un menor daño inflamatorio<sup>4</sup>. En nuestro país existen nueve registros sanitarios vigentes de fingolimod, todos en presentación de cápsulas de 0,5 mg. (más información en: <http://registrosanitario.ispch.gob.cl/>) y es utilizado por protocolo, como segunda línea para la EMRR refractaria al tratamiento habitual (Ley Ricarte Soto)<sup>2</sup>.

UCD: 95/19

En su rol de vigilancia de los medicamentos utilizados en la población chilena, el Instituto de Salud Pública ha realizado una revisión de la nueva información disponible sobre riesgos asociados a fingolimod, considerando necesario reforzar las siguientes recomendaciones:

**A los profesionales de la salud:**

**Fingolimod tiene un efecto inmunosupresor que puede incrementar el riesgo de cáncer a la piel y linfoma, así como de infecciones oportunistas graves<sup>5,6,7,8</sup>.**

- ✓ A nivel internacional, se han reportado casos de carcinoma de células basales, así como de otras neoplasias de la piel, entre las que se incluyen: melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de Merckel y sarcomas de Kaposi.
- ✓ En virtud de lo anterior, se debe reevaluar el balance beneficio-riesgo de la terapia en pacientes que tengan factores adicionales para desarrollar cáncer.
- ✓ Antes de iniciar la terapia, se debe examinar a todos los pacientes en busca de lesiones cutáneas, y monitorearlos al menos cada 6-12 meses, según criterio médico.
- ✓ Se debe advertir a los pacientes que deben evitar la exposición a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deberán recibir fototerapia con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.
- ✓ Se debe considerar la posible aparición de infecciones oportunistas, incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva. El efecto inmunosupresor de fingolimod aumenta el riesgo de infecciones virales (herpes simple, varicela zoster, virus papiloma humano), fúngicas (meningitis criptocócica) o bacterianas (micobacterias atípicas), muchas de ellas graves.

**Se han descrito cuadros de fibrilación ventricular y de muerte súbita con el uso de fingolimod, especialmente en pacientes con antecedentes personales de algún tipo de patología cardíaca<sup>8,9</sup>.**

- ✓ En razón de lo señalado, Fingolimod se ha contraindicado en caso de:
  - Pacientes que en los seis meses previos hayan presentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada o insuficiencia cardíaca de clase III/IV de la New York Heart Association.
  - Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento con antiarrítmicos de la clase Ia o clase III.
  - Pacientes con bloqueo auriculo-ventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz tipo II o bloqueo AV de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, si no portan marcapasos.
  - Pacientes con intervalo QT basal  $\geq$  500 milisegundos.

UCD: 95/19

### Reactivación de la enfermedad (efecto rebote)<sup>10</sup>.

- ✓ Durante la experiencia post comercialización, se han observado casos de exacerbación grave de la enfermedad en algunos pacientes, tras la interrupción del tratamiento con fingolimod.
- ✓ Por lo señalado, se debe informar a los pacientes, antes de iniciar el tratamiento, sobre el riesgo potencial de un aumento severo de incapacidad, luego de haber discontinuado el tratamiento.
- ✓ Si considera necesario interrumpir el tratamiento con fingolimod, se debe hacer un seguimiento de los pacientes durante este periodo para detectar signos indicativos de un posible efecto rebote.
- ✓ Se debe realizar pruebas para detectar lesiones nuevas o empeoramiento de las pre-existentes, mediante imágenes de resonancia magnética, en caso de producirse un aumento en la discapacidad. En tal caso, se debe comenzar con el tratamiento adecuado, según sea necesario.

Los profesionales de la salud deberán tomar en cuenta las recomendaciones anteriores, e informarlas didácticamente a los pacientes. Es importante enfatizar que la relación beneficio-riesgo del medicamento en los pacientes que califican para las indicaciones aprobadas, sigue siendo positiva, lo cual, en cualquier caso, debe ser analizado en la perspectiva de cada tratamiento individual.

A los pacientes: Las siguientes recomendaciones han sido establecidas en base a las medidas sugeridas por las autoridades sanitarias de países como el Reino Unido, España, y los Estados Unidos, las cuales se han orientado de forma que sean compatibles con la situación que pueden enfrentar los pacientes chilenos que usan el medicamento fingolimod.



**Fingolimod aumenta el riesgo de desarrollar cáncer, especialmente cáncer de piel. Siga las siguientes recomendaciones para disminuir este riesgo:**

- ✓ Informe a su médico inmediatamente si nota algún **nódulo en la piel, manchas o heridas abiertas que no cicatrizan durante semanas**. Los síntomas de un cáncer de piel pueden incluir crecimiento anormal o cambios en el tejido de la piel (p. ej. lunares inusuales).
- ✓ Antes de comenzar el tratamiento, se requiere un examen de la piel. Durante el tratamiento, se le realizarán **controles periódicos**; si aparece algún problema en la piel, su médico puede derivarle a un dermatólogo, quien puede decidir si es importante controlarle de forma más seguida.

UCD: 95/19

- ✓ Evite su exposición al sol y a los rayos UV mediante el uso de ropa protectora adecuada y la aplicación frecuente de protectores solares con un índice alto de protección UV.



**Fingolimod reduce el número de glóbulos blancos de la sangre, que se encargan de combatir las infecciones.**

- ✓ Durante el tratamiento con fingolimod (y hasta dos meses después de interrumpirlo), usted puede contraer infecciones con mayor facilidad o que empeore una que ya padece. Si tiene fiebre, síntomas parecidos a la gripe, dolor de cabeza acompañado de rigidez en la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas y/o confusión, contacte inmediatamente con su médico.
- ✓ Si cree que su enfermedad está empeorando (siente debilidad o cambios visuales) o si advierte cualquier síntoma nuevo, informe a su médico inmediatamente, porque pueden ser síntomas de una infección cerebral grave, aunque poco común, llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- ✓ Se ha notificado infección por el virus del papiloma humano (que provoca papilomas, displasia, verrugas y cáncer), en pacientes tratados con fingolimod. Su médico valorará si necesita vacunarse antes de iniciar el tratamiento. Si es mujer, su médico también le recomendará realizarse revisiones ginecológicas periódicas.



**Fingolimod está contraindicado en pacientes con enfermedades cardíacas. Informe a su médico si presenta las siguientes condiciones:**

- ✓ Latidos irregulares o anormales, electrocardiograma alterado, enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca, ha sufrido de desmayos repentinos o disminución de los latidos cardiacos. Además, si está tomando otros medicamentos que bajan su frecuencia cardíaca, puede ser que fingolimod no sea el tratamiento adecuado para usted.



**Reactivación de la enfermedad. Luego de la suspensión del medicamento debe:**

- ✓ Buscar atención médica inmediata si experimenta signos o síntomas nuevos o que empeoran los existentes, ya que deben ser manejados apropiadamente.

UCD: 95/19

Es importante que recuerde que su tratamiento se desarrolla bajo estricta supervisión médica y que, si bien, el uso de medicamentos como fingolimod, se encuentra asociado a la posibilidad de experimentar algunos efectos adversos no deseados, pudiendo, algunos de ellos, llegar a ser de cuidado, el beneficio que puede usted recibir de la terapia es, por lo general, superior a las molestias que puede experimentar, lo cual será evaluado continuamente por su médico tratante. En caso de que sea necesario que usted deje de usar este medicamento, el médico tomará la decisión y buscará la mejor alternativa terapéutica para usted. Nunca deje de tomar el medicamento por su cuenta, ni oculte a su médico información relativa a su estado de salud.

Se recuerda una vez más, a los profesionales de la salud, que deben reportar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, en especial si son serias, al Instituto de Salud Pública. Los pacientes pueden sugerir a los profesionales que los atienden, que sus casos de reacciones adversas a medicamentos sean reportados al Programa de Farmacovigilancia del ISP.

  
  
DRA. MARÍA JUDITH MORA RIQUELME  
DIRECTORA (S)  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

**Bibliografía:**

1. Supersaludgobcl. Orientación en Salud Superintendencia de Salud, Gobierno de Chile. [En línea]. Disponible en: <http://www.supersaludgobcl.cl/difusion/665/w3-article-5998.html> (Consultada 28/05/2019).
2. Ministerio de Salud. Protocolo 2018. Tratamiento de Segunda Línea Basado en Fingolimod o Natalizumab para la Enfermedad de Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente Refractaria a Tratamiento Habitual. [En línea] Santiago, 2018. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/03/Protocolo-Esclerosis-M%C3%A9ltiple.pdf> (Consultada 28/05/2019).
3. Ministerio de Salud. Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible Esclerosis Múltiple. [En línea] Santiago, 2017. Disponible en: [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/esclerosis\\_multiple.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/esclerosis_multiple.pdf) (Consultada 25/05/2019).
4. Fernández, N, Seifer, G, Villa, A, Garcea, O. Fingolimod: un nuevo enfoque en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Neurol Arg. [En línea] 2012;4(3): 107-186. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-fingolimod-un-nuevo-enfoque-el-51853002812000584> (Consultada 30/05/2019).
5. GOVUK. [En línea]. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/fingolimod-gilenya-updated-advice-about-risk-of-cancers-and-serious-infections> (Consultada 29/05/2019).

UCD: 95/19

6. GOVUK. [En línea]. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/fingolimod-gilenya-risks-of-progressive-multifocal-leukoencephalopathy-basal-cell-carcinoma-and-opportunistic-infections> (Consultada 29/05/2019).
7. AEMPS. Fingolimod (▼Gilenya): Nuevas contraindicaciones de uso en pacientes con patología cardíaca subyacente y recomendaciones de revisiones dermatológicas. [En línea] Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH\\_FV\\_11-2017-gilenya.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_11-2017-gilenya.pdf). (Consultada 30/05/2019).
8. AEMPS. Fingolimod (▼Gilenya): Recomendaciones sobre los riesgos relacionados con su efecto inmunosupresor. [En línea] Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH\\_FV\\_12-fingolimod-gilenya.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_12-fingolimod-gilenya.pdf) (Consultada 10/06/2019).
9. GOVUK. [En línea]. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/fingolimod-gilenya-new-contraindications-in-relation-to-cardiac-risk> (Consultada 30/05/2019).
10. FDA. US Food and Drug Administration. [En línea]. Disponible en: [/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-severe-worsening-multiple-sclerosis-after-stopping-medicine-gilenya-fingolimod](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-severe-worsening-multiple-sclerosis-after-stopping-medicine-gilenya-fingolimod) (Consultada 30/05/2019).

