

073-20/CNFV/DFV/DNFD  
20 de noviembre de 2020

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD

De: LIC. ELVIA C. LAU  
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



### NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

#### **IBRUTINIB (IMBRUVICA®): POSIBLE RIESGO DE FALLA CARDÍACA, LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA Y RUPTURA ESPLÉNICA.**

**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:**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS, ha publicado una nueva información de seguridad en su Boletín Mensual de junio de 2020, relacionado con el principio activo Ibrutinib (Imbruvica®) y los riesgos de rotura de bazo, insuficiencia cardíaca y Linfocitosis hemofagocítica.

#### Rotura de bazo.

Se han notificado casos de rotura de bazo tras la interrupción de ibrutinib. Se recomienda evaluar al paciente que presenta dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en la punta del hombro y considerar el diagnóstico de rotura del bazo. Además, se deben vigilar atentamente el estado de la enfermedad y el tamaño del bazo (por ecografía, exploración clínica, etc.) cuando se interrumpa o suspenda este tratamiento.

#### Insuficiencia cardíaca.

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca asociados a este fármaco. Por lo tanto, durante este tratamiento, se debe vigilar a los pacientes en busca de signos y síntomas característicos de esta. En algunos casos, este evento se resolvió o mejoró tras la retirada o la reducción de la dosis de este fármaco.

#### Linfocitosis hemofagocítica (LHH).

Se han notificado casos, incluso mortales, de LHH en pacientes con este tratamiento.

La LHH es un síndrome, potencialmente mortal, de activación inmunitaria patológica, caracterizada por signos y síntomas de inflamación sistémica extrema, como fiebre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, elevación de la ferritina en suero y citopenias.

Se recomienda informar a los pacientes sobre estos síntomas y evaluarles inmediatamente si presentan manifestaciones tempranas de activación inmunitaria patológica y considerar el diagnóstico de LHH.

**Información adicional de seguimiento por parte del responsable de comercialización (Janssen).**

Ethnor del Istmo, S.A. (Janssen) como responsable de la comercialización y titular del producto Imbruvica 140 mg, ha dado seguimiento referente a la notificación de los problemas significativos de seguridad de falla cardíaca, Linfocitosis hemofagocítica y ruptura esplénica, en cual en respuesta a estos reportes ha aportado información adicional resumida a continuación.

**Riesgo de ruptura esplénica.**

La ruptura Esplénica es muy frecuentemente resultado de un traumatismo (e.g., accidente automovilístico, caída, etc.); sin embargo, aunque es poco común, la ruptura esplénica no traumática puede ocurrir debido a condiciones relacionadas con infecciones, neoplasias malignas, trastornos metabólicos, así como en enfermedades vasculares y hematológicas.

La ruptura esplénica espontánea puede ocurrir en pacientes con neoplasias hematológicas, como resultado de la leucemia aguda, leucemia mieloide crónica, y linfoma no Hodgkin.

Janssen realizó un análisis detallado de los casos de ruptura esplénica reportada o confirmada, observada inmediatamente después de la discontinuación de ibrutinib (i.e 2 semanas aproximadamente).

La búsqueda de la base de datos de seguridad global de la compañía (Global Management System, por sus siglas en inglés), identificó un total de 81 casos que reportaron el evento de interés (EOI) en pacientes que recibieron ibrutinib. De 81 casos recuperados, 32 ocurrieron durante el tratamiento, 27 casos no reportaron información y 22 reportaron EOI, que ocurrieron después de la discontinuación del tratamiento con ibrutinib.

Durante el período de reporte actual (desde el 13 de noviembre de 2018 hasta 12 de noviembre de 2018), la búsqueda en la base de datos de seguridad global de GMS identificó un total de 29 casos reportados, ya sea de forma espontánea (20 casos), o en estudios clínicos (9).

En la revisión de la literatura, el reporte acumulativo que acumuló datos hasta el 12 de noviembre de 2018 se identificó en total 114 citas en la búsqueda bibliográfica y se revisaron las pruebas que sugirieron una asociación de la ruptura esplénica con el uso de ibrutinib, siendo 2 de estos relevante para la consulta. El período acumulativo hasta noviembre de 2019 no se identificaron citas adicionales.

En la revisión de los casos en la Base de Datos de Estudios Clínicos, se determinó que no existe un desequilibrio clínicamente significativo entre la frecuencia de ruptura esplénica en el grupo tratado con ibrutinib y la observada en los grupos de comparación.

Para este riesgo el Titular de comercialización concluyó que tomando en consideración que la ruptura esplénica espontánea ocurre en pacientes con neoplasias hematológicas y la revisión realizada sobre la plausibilidad biológica, revisión de literatura, tasas de incidencias observadas en estudios clínicos, revisión acumulativa de casos reportados en la base de datos de seguridad global GMS, la

información disponible no apoya la asociación entre la discontinuación del tratamiento con ibrutinib y la ruptura esplénica inmediata.

#### Riesgo de Linfocitosis Hemofagocítica (HLH).

Aproximadamente el 40% a 70% de HLH en adultos se atribuye a neoplasias malignas y se confunde con infecciones e inmunosupresión causadas por quimioterapia. Debe sospecharse HLH en pacientes con neoplasias hematológicas, en particular linfomas de células T; sin embargo, todos los linfomas, leucemias agudas, trastornos linfoproliferativos y trastornos mielodisplásicos se han asociado con HLH.

En la búsqueda en la base de datos de seguridad global de GMS, se identificó 20 casos que reportaron eventos adversos codificados como Linfocitosis Hemofagocítica o Activación de los Macrófagos, en pacientes que recibieron ibrutinib. Se recuperaron 5 casos adicionales sólo mediante la búsqueda de texto.

Del total de 25 casos recuperados, 23 incluyeron el término Linfocitosis hemofagocítica y 2 casos incluyeron el término activación de macrófagos. Estos fueron clasificados como casos de información insuficiente (11 casos), casos que reportaron una etiología alternativa, que contenían factores de confusión (12 casos) o como casos de interés (2).

De los 25 casos, se reportó una latencia desde la primera dosis de ibrutinib, hasta el inicio de la HLH en 17 casos y varió de 1 día a 2,8 años (no se reportó latencia en los 8 casos restantes).

Del total de 25 casos, 6 cumplieron con los criterios de diagnóstico de HLH; de estos 6 casos, 4 reportaron factores de riesgo de confusión y los 2 restantes se evaluaron como casos de interés.

El titular concluyó la importancia de HLH como una enfermedad clínica rara y seria y que ibrutinib, con base en consideraciones teóricas, podría contribuir potencialmente al desarrollo de este riesgo; sin embargo, de acuerdo con la evaluación de los datos disponibles y la epidemiología, no fue posible confirmar que HLH sea una señal de seguridad para ibrutinib.

#### Riesgo de Falla Cardíaca.

En la actual Ficha de Datos Básicos de la Compañía (CCDS), la falla cardíaca no figura como una reacción adversa; sin embargo, la fibrilación auricular figura como una reacción adversa al medicamento.

El Titular realizó una búsqueda del GSD de todos los casos de ibrutinib confirmados médicamente (i.e espontáneos, estudios clínicos y registrados) recibidos desde el 13 de noviembre de 2019 al 31 de mayo de 2020. También se realizó un subanálisis de insuficiencia cardíaca de los casos que co-informaron taquiarritmias supraventriculares; realizando una revisión individualizada de los casos para establecer una posible relación fármaco-efecto.

La búsqueda identificó 115 casos que reportaron falla cardíaca con ibrutinib, de los cuales 102 casos (135 eventos) se incluyeron en el análisis, excluyéndose 13 casos por diferentes causas (evento no asociado a ibrutinib, evento no asociado a falla cardíaca o múltiples pacientes sin identificadores).

De los 102 casos, 70 casos presentaron factores de confusión debidos a antecedentes médicos/condiciones concomitantes (trastornos cardíacos,

hipertensión, diabetes, enfermedad renal crónica, dislipidemia, infección, anemia, obesidad, etc.). En 31 casos, la información fue insuficiente respecto a historia

clínica, afecciones concurrentes, medicamentos concomitantes, curso clínico de los eventos, medidas tomadas con el fármaco y/o resultado del evento para permitir la evaluación adecuada de causalidad.

El Titular del registro sanitario considerando la evidencia general concluyó que no fue posible establecer una asociación causal directa entre Ibrutinib y la falla cardíaca; no obstante, con base en el número de casos de falla cardíaca en el ámbito post-comercialización y en la asociación conocida entre ibrutinib y la fibrilación auricular, decidió agregar la falla cardíaca como una Reacción adversa al Fármaco (ADR, por sus siglas en inglés) en la sección de post-comercialización de la ficha de datos básicos de la compañía.

#### **Acciones de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas:**

- ✓ La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia seguirá monitoreando información de seguridad que surja con este medicamento.
- ✓ Comunicar esta información de seguridad en la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/>).

Se exhorta a los Profesionales de Salud a tomar en consideración la información y las recomendaciones enunciada en esta nota de seguridad.

Ante las sospechas de reacciones adversas, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINSA), a través de los formularios correspondientes. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos está disponible el portal de notificaciones en línea (<https://www.notificacentroamerica.net/>).

***El objetivo de esta nota informativa es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales.***

#### **Fuentes Bibliográficas:**

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Boletín Mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano. [en línea] < [https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2020/boletin-mensual-MUH\\_abril-2020.pdf?x53593](https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2020/boletin-mensual-MUH_abril-2020.pdf?x53593) > [consulta: 20/11/2020].
2. Ethnor del Istmo, S.A. (Janssen). Reporte de seguimiento relacionado con el reporte de problemas importantes de seguridad (SSI, por sus siglas en inglés) asociado con la Ruptura Esplénica, Linfocitosis Hemofagocítica (HLH) y Falla Cardíaca.