

024-22/CNFV/DFV/DNFD

29 de agosto de 2022.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA ELVIA C. LAUR.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

RIESGO DE ARRITMIAS CARDÍACAS GRAVES Y MORTALES O INSUFICIENCIA CARDÍACA ASOCIADAS A IMBRUVICA® (IBRUTINIB).

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 Autoridad Reguladora de Medicamentos en Canadá, **Health Canadá**, informa del riesgo de arritmias cardíacas graves y mortales o insuficiencia cardíaca con el uso de Ibrutinib (Imbruvica®); por lo cual, se agregaron nuevas pautas para la modificación de la dosis de Imbruvica® o la interrupción del tratamiento debido a arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca a la monografía del producto de Imbruvica®. Estas pautas de modificación de dosis están destinadas a mejorar la tolerabilidad del tratamiento continuo con Imbruvica® y pueden reducir la aparición de eventos graves adicionales.

Puntos claves:

- ❖ El Ibrutinib (Imbruvica) fue autorizado en Panamá, para tratar adultos con Leucemia Linfocítica Crónica (LLC), Linfoma de Células del Manto (LCM), Linfoma de Zona Marginal (LZM), Macroglobulinemia de Waldenström (MW) y Enfermedad crónica de injerto contra huésped (EICHc).
- ❖ Se han informado eventos graves y mortales de arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con Imbruvica®. Los pacientes con comorbilidades cardíacas significativas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar estos eventos, incluidos eventos cardíacos fatales repentinos. Las advertencias relacionadas están en la Monografía del producto Imbruvica® en Panamá.
- ❖ En respuesta a los datos de nuevos ensayos clínicos y al monitoreo continuo de la seguridad del producto, la Monografía de Producto Canadiense de Imbruvica® se actualizó para incluir advertencias más fuertes sobre estos eventos relacionados con el corazón y nuevas pautas de modificación de dosis.

Hallazgos de la revisión de seguridad

Entre los 4.896 pacientes que recibieron Imbruvica® en ensayos clínicos, que incluyeron pacientes que recibieron Imbruvica® en monoterapia o regímenes combinados no aprobados, se informaron muertes relacionadas con el corazón o muertes súbitas en el 1% de los pacientes.

De los 4.896 pacientes, el 0,2% notificó taquiarritmias ventriculares de grado ≥ 3 , el 3,7% notificó fibrilación auricular y aleteo auricular de grado ≥ 3 y el 1,3% notificó insuficiencia cardíaca de grado ≥ 3 . Estos eventos ocurrieron particularmente en pacientes con infecciones agudas o factores de riesgo cardíaco, como hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de arritmia cardíaca.

Recomendaciones a los pacientes

- ❖ Imbruvica® puede causar problemas cardíacos como arritmia (es decir, ritmo cardíaco irregular) o insuficiencia cardíaca (es decir, el corazón no bombea sangre tan bien como debería). Estos problemas cardíacos pueden ser graves y causar la muerte. Los riesgos son mayores en pacientes que ya tienen problemas cardíacos, presión arterial alta o diabetes.

024-22/CNFV/DFV/DNFD
 29 de agosto de 2022.
 Página 2/3

- ❖ Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si experimentan síntomas de arritmia (por ejemplo: palpitaciones, aturdimiento, mareos, dificultad para respirar, molestias en el pecho y desmayos) o insuficiencia cardíaca (por ejemplo: falta de aire, dificultad para respirar al acostarse, hinchazón de los pies, tobillos o piernas y debilidad/cansancio).

Recomendaciones a los profesionales de la salud

- ❖ Evalúe clínicamente la función cardíaca de los pacientes y considere los antecedentes cardíacos antes de iniciar la terapia con Imbruvica®.
- ❖ Vigile de cerca a los pacientes en busca de signos clínicos de deterioro de la función cardíaca durante el tratamiento y manéjelos adecuadamente. Considere una evaluación adicional (por ejemplo: electrocardiograma, ecocardiograma) para los pacientes que desarrollan síntomas arrítmicos (por ejemplo: palpitaciones, mareos) o una nueva aparición de disnea.
- ❖ Siga las nuevas pautas de modificación de dosis para pacientes con arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca de nueva aparición o que empeoran.

Situación en Panamá:

En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados con el principio activo **Ibrutinib** los siguientes productos:

Nombre comercial	Laboratorio Fabricante	País	Registro Sanitario
Imbruvica® 140mg capsulas	Catalent CTS, LLC.	Estados Unidos	93390
Imbruvica® 280mg comprimidos recubiertos	Cilac A.G.	Suiza	109231
Imbruvica® 560mg comprimidos recubiertos	Cilac A.G.	Suiza	109232
Imbruvica® 420mg comprimidos recubiertos	Cilac A.G.	Suiza	109157
Imbruvica® 140mg comprimidos recubiertos	Cilac A.G.	Suiza	109086
Imbruvica® 140mg capsulas	Cilac A.G.	Suiza	108594
Binap® 140mg	Laboratorio Varifarma S.A.	Argentina	113981

Fuente: Base de Datos de Registro Sanitario

A la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han recibido once (11) reportes de sospecha de reacción adversa a medicamentos asociadas al principio activo **Ibrutinib**; sin embargo, ninguna estaba asociada a arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca.

Mantendremos un seguimiento a este anuncio de seguridad, y cuando exista más información disponible se comunicará.

Acciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha publicado varias notas informativas relacionadas a la seguridad del uso de **Ibrutinib**, las cuales se encuentran publicadas en la página web del Ministerio de Salud en el link de "Notas de Seguridad de Medicamentos" <http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>. Las mismas son las siguientes:

- Nota 025-21/CNFV/DFV/DNFD del 1 de noviembre de 2021, titulada "Ibrutinib: Información de seguridad de los Laboratorios Janssen sobre eventos cardiacos fatales".

024-22/CNFV/DFV/DNFD

29 de agosto de 2022.

Página 3/3

- Nota 073-20/CNFV/DFV/DNFD del 20 de noviembre de 2020, titulada "Ibrutinib (Imbruvica®): Posibles riesgos de falla cardíaca, Linfocitosis Hemofagocítica y ruptura esplénica".
- Nota 047-20/CNFV/DFV/DNFD del 28 de octubre de 2020, titulada "Imbruvica® (Ibrutinib): Evaluación del riesgo potencial de Linfocitosis Hemofagocítica".
- Nota 024-20/CNFV/DFV/DNFD del 22 de junio de 2020, titulada "Información de seguridad de Ibrutinib (Imbruvica®): Riesgo potencial de Insuficiencia Hepática y reactivación del virus B Hepático, incluyendo los eventos fatales asociados.
- Nota 023-20/CNFV/DFV/DNFD del 22 de junio de 2020, titulada "Información de seguridad sobre el riesgo potencial de accidente cerebrovascular asociado a Ibrutinib (Imbruvica®).
- Nota 0134/CNFV/DFV/DNFD del 19 de octubre de 2017, titulada "La Autoridad de Medicamentos de Reino Unido informa sobre reportes de taquicardia ventricular, riesgo de reactivación de Hepatitis B y de infecciones oportunistas asociadas a Ibrutinib (Imbruvica®).

Recomendación del Centro Nacional de Farmacovigilancia:

- 1) Los pacientes deben ser monitorizados clínicamente desde el inicio de la terapia y en forma periódica, para identificar arritmias cardíacas y falla cardíaca.
- 2) Solicitar a los Laboratorios fabricantes de los productos que contengan como principio activo Ibrutinib adicionar a la Monografía del mismo esta información de seguridad.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales de la salud notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa). Teléfono 512-9404; e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea Noti- Facedra (<https://www.notificacentroamerica.net>).

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales sanitarios. Se exhorta a los Profesionales de Salud y a los pacientes a tomar en consideración la información enunciada en esta nota de informativa.

P.D.: El objetivo de esta nota de seguridad es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales de Medicamentos. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Por cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

Fuentes Bibliográficas:

1. Health Canadá [en línea] < <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/imbruvica-ibrutinib-risk-serious-and-fatal-cardiac-arrhythmias-or-cardiac-failure> > [Consultado: 29/08/2022].
2. Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 29/08/2022].
3. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 29/08/2022.]
4. Monografía del principio activo Ibrutinib; que reposa en el expediente de Registro Sanitario del Producto Imbruvica 140mg cápsulas, con Registro Sanitario N° 93390. Información de 3 de marzo del 2021.

SL-----Última Línea-----