



USMP

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE
MEDICINA HUMANA

Boletín institucional Segurimed

Julio - Septiembre de 2017
Volumen 2 | Número 3.

Centro de Investigación de
Seguridad de Medicamentos



Síguenos en
[idimedicinausmp](#)

Resolución Decanal N° 0105-2017-FMH-USMP .

Editorial

En el presente número de nuestro boletín, se describen aspectos de seguridad de dos fármacos biológicos: Pembrolizumab e Librutinib. Ambos forman parte de medicamentos biológicos innovadores indicados en la terapia del cáncer. El primero, al momento de su aprobación, estaba indicado en el tratamiento del melanoma maligno metastásico; actualmente, su uso se ha extendido para cáncer pulmonar, de cabeza y cuello, linfoma Hodgkin clásico y cáncer por alta inestabilidad de microsatélites. El segundo es un inhibidor irreversible de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), aprobado en el tratamiento de recaída y casos refractarios de linfoma de células de manto, y leucemia linfática crónica. Estos medicamentos biológicos han mostrado su eficacia en numerosos ensayos clínicos, previos a su comercialización; sin embargo, los conocimientos sobre la seguridad de los fármacos nuevos se están complementando con estudios postmarketing. En el presente número, se reportan algunas reacciones adversas importantes, de ambos medicamentos, que tienen como base estudios postcomercialización. Adicionalmente, se reporta un posible riesgo de shock anafiláctico asociado al uso de escopolamina.



Dr. Frank Lizaraso Soto
Director del Instituto de Investigación



Posible riesgo de Shock Anafiláctico Asociado al Uso de Escopolamina Inyectable



Escopolamina [o hioscina] butilbromuro es un fármaco indicado para los espasmos agudos del tracto gastrointestinal, biliar y genitourinario, incluyendo cólico biliar y renal, y es utilizado en población desde adultos hasta niños y lactantes.

Al respecto, la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), agencia regulatoria en materia de medicamentos en Perú, recientemente emitió una alerta sanitaria sobre el posible riesgo de shock anafiláctico asociado al uso de escopolamina butilbromuro en inyectable. Esto se debe a que se ha compilado información sobre seguridad de este medicamento proveniente de fuentes extranjeras, pero también de casos identificados en Perú.

La agencia regulatoria del Reino Unido [MHRA] señaló que se reportaron ocho informes de pacientes que murieron después de recibir la inyección de butilbromuro de escopolamina. La MHRA señala que la inyección de butilbromuro de escopolamina puede causar efectos adversos graves que incluyen taquicardia, hipotensión y anafilaxia; los cuales pueden ser más graves en pacientes con enfermedad subyacente cardíaca [por ejemplo, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca coronaria, arritmia cardíaca, o hipertensión]. Asimismo, algunos reportes han señalado que la anafilaxia es más probable que sea fatal en pacientes con enfermedad coronaria subyacente.

En Perú, el Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la DIGEMID ha recibido un total de 153 reportes de sospechas de reacciones adversas asociadas al uso de medicamentos que contienen butilbromuro de escopolamina, se observó cuatro casos de shock anafiláctico [3 de sexo femenino y 1 de masculino] de los cuales uno tuvo un desenlace fatal. Entre los factores identificados en estos pacientes, se pueden mencionar vía de administración intravenosa, uso de medicamentos concomitantes por vía intravenosa y antecedentes de alergia a medicamentos.

Por esa razón, la agencia regulatoria peruana procedió a brindar las siguientes recomendaciones a los profesionales de la salud, a fin de salvaguardar la seguridad de los pacientes que requieren utilizar el medicamento:

- La inyección de butilbromuro de escopolamina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca, antecedentes de alergias a otros medicamentos o en aquellos que reciban la administración intravenosa de otros medicamentos concomitantes.
- Realizar seguimiento de estos pacientes, y asegurarse de que tanto el equipo de reanimación como el personal capacitado para su uso sean de fácil acceso.

Finalmente, debemos recordar que todo profesional de la salud tiene la obligación, legal y moral, de hacer farmacovigilancia registrando y reportando a la autoridad regulatoria DIGEMID toda sospecha de reacción adversa que identifique en alguno de sus pacientes.



Alerta de reacción adversa relacionada con Pembrolizumab (keytruda) en pacientes con Mieloma Múltiple



El 31 de agosto de 2017 la FDA ha lanzado una alerta sobre incremento de mortalidad con uso de Pembrolizumab [Keytruda] en combinación con dexametasona y un agente inmunomodulador [lenalidomide or pomalidomide] en el tratamiento de mieloma múltiple.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal altamente selectivo isotipo IgG4 kappa contra PD-1 [Programmed death receptor 1]. Se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, de manera que actúa potenciando las respuestas de las células T, especialmente en su acción antitumoral. Uno de los mayores problemas de la eficacia clínica de la inmunoterapia contra el cáncer es la evasión y la supresión inmune inducida por el tumor. Existen evidencias que la PD-1 y sus ligandos PD-L1 y PD-L2 son mediadores importantes de la inmunodepresión y la disfunción de linfocitos efectores dentro del microambiente tumoral.

En el 2014, Pembrolizumab fue aprobado por la FDA para el uso en melanoma metastásico o irreseccable, en pacientes con progresión de enfermedad después de tratamiento con ipilimumab, y si la mutación BRAF V600E es positiva, después del tratamiento con un inhibidor BRAF. Actualmente, se ha aprobado su uso en cáncer pulmonar, de cabeza y cuello, linfoma Hodgkin clásico y cáncer por alta inestabilidad de microsatélites.

La alerta de la FDA se fundamenta en una revisión de los dos datos de dos ensayos clínicos [KEYNOTE-183 y KEYNOTE-185] que estaba evaluando el uso de Pembrolizumab combinado con otros tratamientos en pacientes con mieloma múltiple. Los datos analizados de ambos estudios han mostrado un incremento de mortalidad en pacientes que estaban tomando Pembrolizumab cuando se asociaba con agente inmunomoduladores, comparado con el grupo control. En el ensayo clínico KEYNOTE-183, estudio de fase 3, se observó una incidencia de serias reacciones adversas en 63% comparado con el 46% de los controles. Las siguientes causas de decesos fueron identificadas en el grupo Pembrolizumab: miocarditis, síndrome Stevens-Johnson, infarto de miocardio, hemorragia pericárdica, falla cardíaca, neutropenia, sepsis, disfunción multiorgánica e insuficiencia respiratoria. En el estudio de fase 3 KEYNOTE-185, se asoció a Pembrolizumab lenalidomide y bajas dosis de dexametasona, en pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple que no eran elegibles para trasplante de células madre. En este último estudio, se randomizó 301 pacientes con una media de seguimiento de 6.6 meses, durante el cual hubo 19 fallecimientos en el grupo Pembrolizumab, y 9 en el control [Hazars ratio: 2.6, 95% CI: 0.93-4.55]; es decir, la tasa de mortalidad se duplicó en el grupo tratado con este anticuerpo monoclonal. El 3 de julio de 2017, la FDA ordenó la suspensión de ambos ensayos clínicos mencionados.

Lectura recomendada:

FDA Alerts Healthcare Professionals and Oncology Clinical Investigators about Two Clinical Trials on Hold Evaluating KEYTRUDA® [pembrolizumab] in Patients with Multiple Myeloma. August 31, 2017]. Ingresado: 14/9/2017. Disponible en: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm574305.htm





Reportan reacciones adversas de Ibrutinib (Imbruvica): Taquiarritmia Ventricular, riesgo de reactivación de la Hepatitis B en Infecciones Oportunistas

El 15 de agosto de 2017 una comisión europea emitió un informe sobre los aspectos de seguridad del Ibrutinib, que tenía como base el reporte espontáneo de reacciones adversas, con una exposición postcomercialización de aproximadamente 38 000 pacientes-año. En dicho informe destacan cuatro reacciones adversas: taquiarritmia ventricular, riesgo de reactivación de la hepatitis B e infecciones oportunistas.

"Ibrutinib es un medicamento biológico, inhibidor irreversible de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), que recibió una aprobación acelerada por la FDA en noviembre de 2013 para el tratamiento de recaída y casos refractarios de linfoma de células de manto, y en año 2014 fue aprobada para recaída y casos refractarios de leucemia linfática crónica y con delación 17p, recientemente se adicionó la indicación en macroglobulinemia de Waldenström. La tirosina quinasa de Bruton es una enzima que interviene en el desarrollo de los linfocitos B; esta estaría implicada en el formación de linfomas Non Hodgkin y leucemia linfocítica crónica, linfoma difusa a células grandes, linfoma folicular y linfoma a células de manto".

En un reporte publicado en mayo de 2017, investigadores del Departamento of Medicine de la Escuela de Medicina de Harvard, analizaron los datos seguridad de ensayos clínicos publicados con un total de 1000 pacientes. Se encontró una incidencia de arritmia ventricular /muerte súbita de 788 eventos por 100 000 personas/año. Los ensayos clínicos analizados fueron el RESONATE, RESONATE 2 y HELIOS. Ibrutinib es un fármaco arritmogénico; en estudios previos con cultivo de cardiomiocitos, este fármaco desencadenó potenciales de acción anormales (postdespolarizaciones tempranas y tardías) e incrementa la corriente sódica tardía (I_{NaL}), lo que conduce en última instancia a una mayor automaticidad. La kinasa responsable de estos cambios es desconocida y podría no ser BTK, en realidad ibrutinib inhibe 19 kinasas y no solamente BTK. A partir este estudio, se ha recomendado suspender temporalmente ibrutinib en pacientes que desarrollan síntomas sugestivos de arritmia ventricular, incluyendo palpitaciones, dolor torácico, disnea, mareos o síncope y evaluar el riesgo-beneficio antes de reiniciar el tratamiento.

La revisión de seguridad del ibrutinib ha reportado ocho casos de reactivación de hepatitis B, en el análisis de causalidad se consideró a este medicamento como probable o posible. En los ensayos clínicos que llevaron a la aprobación del ibrutinib no se evidenció ningún caso, porque se excluyó de la terapia a todos los que presentaban estado de infección o portador de hepatitis B. Se ha recomendado que los candidatos a terapia con ibrutinib debe, previamente, ser evaluados su estado en relación con la hepatitis B, y excluidos si fueran positivos para esta infección.

Los estudios postcomercialización han encontrado infección oportunistas en cerca del 10% de los pacientes en terapia con ibrutinib. En la revisión postcomercialización, sobre seguridad de este fármaco se ha encontrado 157 casos de aspergilosis (43 fallecieron), 44 de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se recomendó la estandarización de tratamientos profilácticos, dada la alta mortalidad, especialmente de la aspergilosis.

Lectura recomendada:

FDA. Ibrutinib (Imbruvica): reports of ventricular tachyarrhythmia; risk of hepatitis B reactivation and of opportunistic infections. Drug Safety Update volume 11 issue 1, August 2017: 1. Ingresado 14/9/2017.

www.gov.uk/drug-safety-update/ibrutinib-imbruvica-reports-of-ventricular-tachyarrhythmia-risk-of-hepatitis-b-reactivation-and-of-opportunistic-infections

Lampson BL, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood* 2017 129: 2581-84.