



La FDA advierte que los síntomas de una afección grave que afecta las células sanguíneas no son reconocidos con el medicamento para la leucemia Idhifa (enasidenib)

Anuncio de seguridad

[11-29-2018] La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos advierte que los indicios y los síntomas de un efecto secundario potencialmente mortal llamado síndrome de diferenciación no son reconocidos en pacientes que reciben el medicamento para la leucemia mieloide aguda Idhifa (enasidenib). La información farmacológica de Idhifa y la [Guía del medicamento para el paciente](#) ya contienen una advertencia acerca del síndrome de diferenciación. Sin embargo, nos hemos dado cuenta de la existencia de casos de síndrome de diferenciación que no son reconocidos y de pacientes que no reciben el tratamiento necesario.

Como consecuencia, estamos alertando a profesionales de la salud y a pacientes acerca de la necesidad del reconocimiento temprano y el tratamiento agresivo del síndrome de diferenciación para reducir la probabilidad de una enfermedad grave y la muerte. Continuamos monitoreando esta inquietud de seguridad.

Los **profesionales de la salud** deben describir a los pacientes los síntomas del síndrome de diferenciación indicados en la [Guía del Medicamento](#) al comenzar el tratamiento con Idhifa y en las visitas de seguimiento e informarles que llamen a su profesional de la salud si se presentan tales síntomas. El síndrome de diferenciación se ha presentado a partir de los 10 días y hasta 5 meses después de comenzar a tomar el medicamento. Si los pacientes experimentan una dificultad respiratoria u otros síntomas que no tienen explicación, considere un diagnóstico de síndrome de diferenciación y trátelos de inmediato con corticoesteroides orales o intravenosos (Véase la Información adicional para profesionales de la salud).

Los **pacientes** deben contactar a su profesional de la salud o ir a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato si desarrollan cualquiera de los siguientes síntomas de síndrome de diferenciación mientras están tomando Idhifa:

- Fiebre
- Tos
- Dificultad para respirar
- Hinchazón de brazos y piernas
- Hinchazón alrededor del cuello, la ingle o la zona de las axilas
- Rápido aumento de peso de más de 10 libras en una semana
- Dolor óseo

- Mareos o sensación de aturdimiento

Idhifa fue aprobado en agosto de 2017 para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) con una mutación genética específica llamada isocitrato deshidrogenasa (IDH)-2 cuya enfermedad ha regresado o no ha mejorado después del tratamiento con otros medicamentos de quimioterapia. La LMA es un cáncer de rápida evolución que se forma en la médula ósea y ocasiona un aumento en el número de glóbulos blancos anormales. Idhifa actúa al bloquear varias enzimas que fomentan este crecimiento anormal de células sanguíneas.

En el estudio clínico realizado para la aprobación de Idhifa, al menos un 14 por ciento de pacientes experimentaron el síndrome de diferenciación. El informe de seguridad del fabricante, que incluyó el período desde el 1 de mayo de 2018 hasta el 31 de julio de 2018, reportó cinco casos de muerte asociados con el síndrome de diferenciación en pacientes que tomaban Idhifa (consulte el Resumen de datos). Hasta la aprobación de Idhifa, el síndrome de diferenciación había estado asociado únicamente con la quimioterapia de inducción en pacientes con una forma poco frecuente de cáncer llamada leucemia promielocítica aguda. Puede que los profesionales de la salud y los pacientes no reconozcan los indicios y los síntomas del síndrome de diferenciación asociados con Idhifa. Otro medicamento de aprobación reciente para la LMA con una mutación genética específica llamada enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH)-1, Tibsovo (ivosidenib), también conlleva un riesgo de síndrome de diferenciación. Los profesionales de la salud también deben estar atentos en el monitoreo del síndrome de diferenciación al recetar Tibsovo y los pacientes deben alertar a su profesional de la salud de cualquier síntoma.

Para ayudar a la FDA a realizar el seguimiento de las cuestiones de seguridad con los medicamentos, instamos a los pacientes y a los profesionales de la salud a reportar los efectos secundarios que involucren a Idhifa u otros medicamentos al programa MedWatch de la FDA, utilizando la información del recuadro “Contact FDA” (Contacto con la FDA) en la parte inferior de la página.

Datos acerca de Idhifa (enasidenib)

- Idhifa está aprobado para tratar un determinado tipo de leucemia mieloide aguda (LMA), un tipo de cáncer que involucra los glóbulos blancos, que ha regresado o no ha mejorado después del tratamiento con otros medicamentos de quimioterapia.
- Idhifa actúa bloqueando una enzima que fomenta el crecimiento anormal de células.
- Idhifa tiene un Recuadro de advertencia para el síndrome de diferenciación.
- Idhifa está disponible como tableta para tomar por boca una vez al día.
- Los efectos secundarios frecuentes de Idhifa incluyen náuseas, vómitos, diarrea, coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos y falta de apetito.

Información adicional para pacientes

- Idhifa (enasidenib) puede ocasionar una enfermedad grave llamada síndrome de diferenciación, que puede ser potencialmente mortal si no se trata rápidamente.
- Vaya a la sala de emergencia del hospital más cercano de inmediato si desarrolla cualquiera de los siguientes síntomas mientras toma Idhifa y dígalos que puede tener el síndrome de diferenciación:
 - Fiebre
 - Tos
 - Dificultad para respirar
 - Hinchazón de brazos y piernas
 - Hinchazón alrededor del cuello, la ingle o la zona de las axilas
 - Rápido aumento de peso de más de 10 libras en una semana
 - Dolor óseo
 - Mareos o sensación de aturdimiento.
- Si desarrolla cualquiera de estos síntomas, su profesional de la salud comenzará un tratamiento con corticoesteroides orales o intravenosos si sospecha que usted tiene el síndrome de diferenciación y puede monitorearlo en el hospital.
- Lea la [Guía del Medicamento](#) para el paciente cada vez que reciba una receta de Idhifa porque puede haber información adicional nueva o importante acerca del medicamento. La Guía del Medicamento explica las cosas importantes que usted necesita saber sobre el medicamento. Entre ellas, los efectos secundarios, para qué se utiliza el medicamento, cómo tomarlo y almacenarlo adecuadamente y otras cuestiones a las que estar atentos cuando está tomando el medicamento.
- Para ayudar a la FDA a realizar el seguimiento de las cuestiones de seguridad con los medicamentos, reporte los efectos secundarios de Idhifa u otros medicamentos al programa MedWatch de la FDA, utilizando la información del recuadro “Contact FDA” (Contacto con la FDA) en la parte inferior de la página.

Información adicional para profesionales de la salud

- Idhifa (enasidenib) puede ocasionar el síndrome de diferenciación, que puede ser potencialmente mortal o mortal si no se trata rápidamente. El síndrome de diferenciación está asociado con la rápida proliferación y diferenciación de las células mieloides.
- Se ha observado el síndrome de diferenciación a partir de los 10 días y hasta 5 meses después de iniciado el tratamiento con Idhifa.
- Inste a los pacientes a leer la [Guía del Medicamento](#) que reciben con sus recetas de Idhifa, que ayuda a los pacientes a entender el síndrome de diferenciación y proporciona otra información importante.
- Asesore a los pacientes acerca de los indicios y los síntomas del síndrome de diferenciación.
- Los síntomas del síndrome de diferenciación incluyen:
 - Dificultad respiratoria aguda representada por disnea o hipoxia y una necesidad de oxígeno suplementario
 - Infiltrados pulmonares y derrame pleural

- Fiebre
 - Linfadenopatía
 - Dolor óseo
 - Edema periférico con rápido aumento de peso
 - Derrame pericárdico
 - También se puede presentar disfunción hepática, renal y de varios órganos a la vez
- Las presentaciones iniciales del síndrome de diferenciación pueden simular al edema pulmonar cardiogénico, la neumonía o la sepsis y ser difíciles de distinguir de ellos.
 - Inicie el tratamiento con corticoesteroides sistémicos (p. ej., dexametasona 10 mg cada 12 horas) ante la primera sospecha de síndrome de diferenciación. Monitoree la hemodinámica hasta la mejoría y proporcione cuidados de apoyo según sea necesario.
 - Si la disfunción renal o los síntomas pulmonares graves requieren intubación o la asistencia respiratoria persiste por más de 48 horas después de iniciar los corticoesteroides sistémicos, interrumpa el tratamiento con Idhifa hasta que los indicios y los síntomas ya no sean graves.
 - Disminuya los corticoesteroides únicamente después de que los síntomas se hayan resuelto por completo. El síndrome de diferenciación puede reaparecer si se interrumpe prematuramente el tratamiento con corticoesteroides.
 - Para ayudar a la FDA a realizar el seguimiento de las cuestiones de seguridad con los medicamentos, reporte las reacciones adversas que involucren Idhifa u otros medicamentos al programa MedWatch de la FDA, utilizando la información del recuadro “Contact Us” (Contacto con la FDA) en la parte inferior de la página.

Resumen de datos

En el informe de seguridad trimestral más reciente del fabricante de Idhifa (enasidenib) (1 de mayo de 2018 al 31 de julio de 2018) presentado ante la FDA, se reportaron cinco casos de muerte asociados con el síndrome de diferenciación en pacientes tratados con el medicamento. En dos casos, el síndrome de diferenciación fue indicado como la única causa de la muerte, mientras que en los otros tres casos se presentaron factores de confusión por accidente cerebrovascular hemorrágico, neumonía y sepsis, y sepsis sola. Un paciente recibió corticoesteroides sistémicos sin demora, sin embargo puede haber fallecido posiblemente de sepsis durante la hospitalización. Otro paciente murió después de una demora en el diagnóstico y tratamiento y los detalles del tratamiento no están disponibles para los restantes tres pacientes.

En el estudio clínico realizado para la aprobación de Idhifa, los síntomas reportados en pacientes con síndrome de diferenciación incluyeron dificultad respiratoria aguda representada por disnea o hipoxia (68%) y la necesidad de oxígeno suplementario (76%), infiltrados pulmonares (73%) y derrame pleural (45%), disfunción renal (70%), fiebre (36%), linfadenopatía (33%), dolor óseo (27%), edema periférico con rápido aumento de peso (21%) y derrame pericárdico (18%). También se observaron alteraciones en el funcionamiento hepático, renal y de varios órganos a la vez. El síndrome de

diferenciación se ha observado con hiperleucocitosis concomitante y sin ella y a partir de los 10 días y hasta 5 meses después de iniciado el tratamiento con Idhifa.

Un análisis sistemático reciente realizado por la FDA identificó una incidencia del síndrome de diferenciación con Idhifa del 19 por ciento, donde el 5 por ciento de estos casos fue mortal.¹

Referencias

1. Norsworthy KJ, Mulkey F, Ward AF, Przepiorka D, Deisseroth AB, Farrell AT, y Pazdur R. Incidence of differentiation syndrome with ivosidenib (IVO) and enasidenib (ENA) for treatment of patients with relapsed or refractory (R/R) isocitrate dehydrogenase (IDH)1- or IDH2-mutated acute myeloid leukemia (AML): a systematic analysis by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) (Incidencia del síndrome de diferenciación con ivosidenib [IVO] y enasidenib [ENA] para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda [LMA], ya sea recidivante o refractaria, que presentan una mutación en la isocitrato deshidrogenasa [IDH]-1 o IDH2: un análisis sistemático de la Administración de Alimentos y Medicamentos [FDA] de Estados Unidos). Presentación oral en la Reunión Anual de la Sociedad Estadounidense de Hematología; diciembre de 2018; San Diego, CA. Disponible en: <https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper117426.html>

Información relacionada

- [The FDA's Drug Review Process: Ensuring Drugs Are Safe and Effective](#) (El proceso de evaluación de medicamentos de la FDA: garantizar que los fármacos sean seguros y eficaces)
- [Think It Through: Managing the Benefits and Risks of Medicines](#) (Piénselo bien: el manejo de los beneficios y los riesgos de los medicamentos)

La FDA reconoce la importancia de proveer información relacionada a la seguridad de medicamentos en otros idiomas además del inglés. Haremos nuestro mejor esfuerzo para proveer versiones de nuestras comunicaciones de seguridad de medicamentos en español que sean precisas y oportunas. Sin embargo, de haber alguna discrepancia entre la versión en inglés y la versión en español, la versión en inglés debe ser considerada la versión oficial. Si usted tiene cualesquier pregunta o desea hacer algún comentario, favor de ponerse en contacto con Division of Drug Information en druginfo@fda.hhs.gov.

Contáctenos

Para informar de un problema serio

1-800-332-1088

1-800-FDA-0178 Fax

[MedWatch Online](#)

Correo normal: Use el formulario pre franquizado [FDA Form 3500](#)

Enviar por correo a: MedWatch 5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857