



Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: Recuadro con advertencia y nuevas recomendaciones para disminuir el riesgo de reactivación de la hepatitis B con los medicamentos Arzerra (ofatumumab) y Rituxan (rituximab), que combaten el cáncer y suprimen el sistema inmunitario

Anuncio de seguridad

El 25 de septiembre, 2013: La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) ha aprobado cambios en la información para recetar los medicamentos Arzerra (ofatumumab) y Rituxan (rituximab), que suprimen el sistema inmunitario y combaten el cáncer, para añadir un nuevo *Recuadro con advertencia* que informe sobre el riesgo de reactivación de una infección con el virus de la hepatitis B (HBV por sus siglas en inglés). Las etiquetas modificadas también incluirán recomendaciones adicionales para diagnosticar, supervisar y llevar control de los pacientes que toman estos medicamentos, a fin de disminuir el riesgo. Tanto Arzerra como Rituxan se usan para tratar ciertos tipos de cáncer de la sangre y el sistema linfático. Rituxan también ha sido aprobada para tratar otros trastornos médicos como la artritis reumatoide. Los dos medicamentos suprimen el sistema inmunitario del cuerpo.

En pacientes con previas infecciones de HBV, la reactivación del HBV puede ocurrir cuando el sistema inmunitario del cuerpo no funciona bien. Esta infección puede causar serios problemas del hígado, entre ellos insuficiencia hepática, y la muerte. La reactivación puede ocurrir en pacientes que han tenido una infección con HBV que se resolvió clínicamente, pero que luego requieren terapia para tratar una enfermedad como el cáncer. Cuando se administra un tratamiento que puede afectar el sistema inmunitario del cuerpo, la infección previa con HBV puede reactivarse. La infección inicial con HBV puede ocurrir sin indicios obvios de daño al hígado y puede mantenerse latente en el tejido del hígado. Por eso, es necesario hacer pruebas en busca de evidencia de exposición previa a fin de evaluar correctamente el riesgo de reactivación del HBV.

El riesgo de reactivación con HBV ya se describe en la sección de *Advertencias y precauciones* de las etiquetas de ambos medicamentos; sin embargo, siguen presentándose casos, incluso muertes, lo que suscitó a la FDA a examinar más a fondo este riesgo y encontrar evidencia actual que pueda ayudar a reconocer y reducir el riesgo (ver Resumen de datos). Se ha añadido la reactivación del HBV al actual *Recuadro con advertencia* en la etiqueta de Rituxan, y se ha creado un nuevo *Recuadro con advertencia* para la etiqueta de Arzerra que describe el riesgo. Se está modificando también la sección de *Advertencias y precauciones* para que cada medicamento exprese nuevas recomendaciones.

A fin de reducir el riesgo de reactivación del HBV, recomendamos que los profesionales de la salud:

- Determinen con todos los pacientes, por medio de pruebas del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y el anticuerpo central de la hepatitis B (anti-HBc), si están infectados con el HBV antes de iniciar el tratamiento con Arzerra o Rituxan.
- Consulten con expertos en hepatitis respecto al control y uso de terapia antiviral contra el HBV cuando los análisis identifican que los pacientes corren el riesgo de reactivación del HBV, dada la evidencia de una infección previa con HBV.
- Hagan seguimiento de pacientes con evidencia de una infección previa de HBV a fin de identificar indicios de hepatitis B o reactivación del HBV durante la terapia con Arzerra o Rituxan, y durante varios meses después del tratamiento, ya que las reactivaciones ocurrieron varios meses después de terminada la terapia con estos medicamentos.
- Los pacientes con reactivación del HBV durante el tratamiento con Arzerra o Rituxan deben dejar de usar el medicamento y empezar un tratamiento apropiado para el HBV. Además se debe discontinuar toda quimioterapia que el paciente esté recibiendo hasta que se controle o resuelva la infección con HBV. Debido a la falta de datos, no se puede hacer recomendaciones respecto a reiniciar el tratamiento con Arzerra o Rituxan en pacientes que tienen hepatitis por reactivación del HBV.

Los profesionales de la salud y los pacientes deben hablar sobre el riesgo de infecciones severas, entre ellas infecciones con HBV, antes de iniciar el tratamiento con Arzerra o Rituxan. Se recomienda que los pacientes consulten con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes sobre estos medicamentos.

Datos sobre Arzerra (ofatumumab) y Rituxan (rituximab)

- Arzerra y Rituxan son parte de un tipo de medicamentos denominados anticuerpos monoclonales anti-CD20.
- Arzerra se usa para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) en pacientes en los que la enfermedad sigue avanzando tras el tratamiento contra el cáncer con los medicamentos fludarabina y alemtuzumab.
- Rituxan se usa para el tratamiento del linfoma no Hodgkin y LLC. También se usa para el tratamiento de otros trastornos médicos como la artritis reumatoide, granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica.

Información adicional para pacientes

- Si ha tenido hepatitis B o es portador del virus de la hepatitis B (HBV por sus siglas en inglés), el tratamiento con Arzerra (ofatumumab) o Rituxan (rituximab) puede causar que el virus se reactive y que usted tenga una infección activa. La reactivación del HBV puede causar graves problemas al hígado, entre ellos insuficiencia hepática, y la muerte.
- Antes de iniciar el tratamiento con Arzerra o Rituxan, informe a su profesional de la salud si tiene o ha tenido alguna infección severa, incluyendo una infección con HBV.
- Si usted ha tenido una infección con HBV, su profesional de la salud debe hacerle seguimiento para estar al tanto de indicios de una infección con HBV durante el tratamiento y durante varios meses después de concluir el tratamiento con Arzerra y Rituxan.
- Consulte con su profesional de la salud si tiene alguna pregunta o inquietud sobre Arzerra o Rituxan.

- Reporte efectos secundarios con Arzerra o Rituxan al programa MedWatch de la FDA usando la información en las sección "Contáctenos" en la parte inferior de la página.

Información adicional para profesionales de la salud

- La reactivación del virus de la hepatitis B (HBV por sus siglas en inglés) ha ocurrido en pacientes con exposición previa al HBV que luego reciben tratamiento con medicamentos clasificados como anticuerpos citolíticos anti-CD20, incluidos Arzerra (ofatumumab) y Rituxan (rituximab). Algunos casos han resultado en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.
- La reactivación del HBV se define como un aumento abrupto en la replicación del HBV que se manifiesta en el rápido incremento en suero del ADN del HBV o la detección de HBsAg en una persona que previamente tuvo resultados negativos del HBsAg y resultados positivos del anti-HBc. A menudo, la reactivación de la replicación del HBV viene seguida de hepatitis (por ejemplo, un aumento del nivel de transaminasa y, en casos severos, incremento del nivel de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte).
- Se han reportados casos de reactivación del HBV en pacientes con resultados positivos del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).
- También se han reportado casos en pacientes con resultados negativos del HBsAg, pero con resultados positivos del anticuerpo central de la hepatitis B (anti-HBc). La reactivación también ocurrió en pacientes que aparentemente tienen una infección resuelta de hepatitis B (por ejemplo, con HBsAg negativo, anti-HBc positivo y el antígeno de superficie de la hepatitis B [anti-HBs] positivo).
- Se debe evaluar con pruebas de HBsAg y anti-HBc a todos los pacientes para determinar si hay una infección con HBV antes de iniciar el tratamiento con Arzerra o Rituxan.
- Tenga en cuenta que los pacientes que tienen anticuerpos protectores debido a inmunización van a tener resultados positivos de solamente anti-HBs.
- Para pacientes que tienen evidencias de previa exposición a HBV porque tienen HBsAg o anti-HBc positivos, consulte con expertos médicos en el tratamiento de la hepatitis B respecto al control y consideración de terapia antiviral contra el HBV.
- Lleve control de los pacientes con evidencia de infección previa con HBV para estar al tanto de indicios de hepatitis o reactivación del HBV durante el tratamiento con Arzerra y Rituxan, y hasta por varios meses después de terminado el tratamiento. Se ha reportado reactivación de HBV hasta 12 meses después de terminada la terapia.
- Si se produce la reactivación del HBV durante el tratamiento con Arzerra o Rituxan, los pacientes deben dejar de tomar el medicamento inmediatamente y empezar un tratamiento apropiado contra el HBV. También se debe discontinuar toda quimioterapia concomitante que el paciente esté recibiendo hasta que se controle o resuelva la infección con HBV. Debido a datos insuficientes, no se puede hacer recomendaciones respecto a reiniciar Arzerra o Rituxan en pacientes con hepatitis por reactivación del HBV.
- Reporte eventos adversos con Arzerra o Rituxan al programa MedWatch de la FDA usando la información en las sección "Contáctenos" en la parte inferior de esta página.

Resumen de datos

FDA realizó una búsqueda en la base de datos del Sistema de Reportaje de Eventos Adversos (AERS por sus siglas en inglés) de informes recibidos desde la aprobación para la comercialización de los medicamentos (noviembre de 1997 para Rituxan; octubre de 1999 para Arzerra) y agosto del 2012, sobre pacientes que recibieron tratamiento con Arzerra (ofatumumab) o Rituxan (rituximab) y murieron por lesiones agudas al hígado relacionadas con hepatitis B. La búsqueda identificó 109 casos (Rituxan=106; Arzerra=3). La lesión hepática aguda se atribuyó a la reactivación del virus de la hepatitis B (HBV por sus siglas en inglés) cuando los datos del caso indicaron una seroconversión asociada del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) de negativo a positivo en pacientes que ya tenían el anticuerpo central de la hepatitis B (anti-HBc) o historia de HBV, o el caso reportó un aumento en el nivel de ADN de VHB entre quienes tenían HBsAg positivo antes del tratamiento con Arzerra o Rituxan.

De los 109 casos, 32 (Rituxan=31; Arzerra=1) contenían datos suficientes en los informes para determinar que hubo reactivación de HBV. La seroconversión de HBsAg fue la base del diagnóstico en 69% (22/32) de los casos. Diecinueve de los 22 casos que mostraron HBsAg negativo antes de iniciar el tratamiento con Arzerra o Rituxan mostraron anti-HBc positivo (cinco de los 22 casos también salieron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B [anti-HBs]). Ninguno salió positivo para solo anti-HBs. Los casos restantes fueron HBsAg positivo y se diagnosticaron por un incremento en el ADN de HBV. De los 32 casos, 10% (3/32) recibieron profilaxis con el antiviral contra el HBV, y 28% (9/32) reportaron recibir tratamiento antiviral para la reactivación del HBV. La edad mediana de los pacientes era 62 años (rango de 27-84 años), y la mayoría eran hombres (n=21); un caso no proporcionó la edad ni el sexo del paciente. La duración del tratamiento con Arzerra o Rituxan antes del diagnóstico de reactivación del HBV fue altamente variable, con un rango de 63 días desde la primera dosis a 12 meses de la última dosis. Todos los casos tenían también exposición concomitante o reciente a otros agentes de quimioterapia.

Entre los 77 pacientes sobre los que no se incluyeron datos requeridos para determinar si hubo reactivación de HBV, 47% (36/77) no tenían documentación de haber sido evaluados antes del tratamiento y 32% (25/77) reportaron evaluaciones parciales. El 21% restante no contaba con suficiente información para distinguir reactivación de hepatitis B primaria (8/77) o provenían de informes sin validación en la literatura (8/77).

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.

Información relacionada (en inglés)

- [View and Print--Boxed Warning and new recommendations to decrease risk of hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anti-cancer drugs Arzerra \(ofatumumab\) and Rituxan \(rituximab\) \(PDF - 45KB\)](#)
- [FDA Drug Safety Podcast: Boxed Warning and new recommendations to decrease risk of hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anti-cancer drugs Arzerra \(ofatumumab\) and Rituxan \(rituximab\)](#)

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