

Número de caso: NVSC2023PA239844. Es un informe recibido inicialmente de un consumidor a través de otros medios mediante un Programa Orientado al Paciente: POP20221079 (Juntos por ti) y POP20240693 (Siempre Contigo Hematología) el 07 de noviembre de 2023. Este informe se refiere a un paciente masculino de 71 años (ID de paciente POP: 30016996). Las condiciones históricas incluyeron hemoglobina en 6 en 2020 y estaba muy cansado en ese momento. El paciente se sometió a una cirugía no especificada en 2020. La condición actual incluía problemas de senos paranasales. No se reportó medicación concomitante.

El paciente recibió Jakavi (Ruxolitinib) en tabletas para el tratamiento de mielofibrosis y policitemia vera desde el 07 de octubre de 2022 con una dosis de 40 mg, BID (4 tabletas por la mañana y 4 por la noche) (uso oral), número de lote: solicitado pero desconocido para el informante; y desde el 09 de octubre de 2023 con una dosis de 40 mg, 4 por la mañana y 4 por la noche (uso oral) (número de lote: SKXU8); y desde el 14 de octubre de 2023 con una dosis de 10 mg BID (1 tableta por la mañana y 1 por la noche) (vía: oral), número de lote: solicitado pero desconocido para el informante; y desde octubre de 2023 con una dosis de 10 mg BID (uso oral), número de lote: desconocido; y desde una fecha de inicio desconocida hasta el 20 de julio de 2024 con una dosis de 20 mg BID (uso oral), número de lote: solicitado pero desconocido para el informante; y desde el 02 de agosto de 2024 con una dosis y frecuencia desconocidas (uso oral), número de lote: solicitado pero desconocido para el informante; y desde una fecha de inicio desconocida con una dosis de 20 mg BID (uso oral), número de lote: desconocido; y desde una fecha de inicio desconocida con una dosis de 15 mg BID (uso oral), número de lote: desconocido; y desde una fecha de inicio desconocida con una dosis de 10 mg BID (uso oral) (número de lote: SKXU8); y desde una fecha de inicio desconocida con una dosis de 10 mg (dos por la mañana y dos por la noche) (uso oral), número de lote: desconocido; y desde una fecha de inicio desconocida con una dosis de 15 mg/kg BID (uso oral), número de lote: desconocido; y desde una fecha de inicio desconocida hasta el 01 de agosto de 2025 con una dosis de 10 mg BID (vía: oral), número de lote: solicitado pero desconocido para el informante.

El paciente recibió Eritropoyetina para el tratamiento de una indicación desconocida desde una fecha de inicio desconocida con una dosis y frecuencia desconocidas (30 mil unidades) (vía: desconocida), número de lote: desconocido; y desde una fecha de inicio desconocida con una dosis y frecuencia desconocidas (10 mil unidades) (vía: desconocida), número de lote: desconocido.

En 2023, el paciente reportó escalofríos y fiebre (pirexia). Se recibió tratamiento para los eventos de escalofríos y fiebre. El paciente fue hospitalizado el 14 de octubre de 2023 por

hematuria. El 15 de octubre de 2023, el paciente reportó hematuria/estaba orinando mucha sangre, sobredosis de medicación (sobredosis prescrita)/sangrado/perdiendo mucha sangre por la orina/como si lo hubieran cortado/mucha sangre/sobredosis/el primer hematólogo que lo vio indicó un protocolo y se le administraron 4 tabletas por la mañana y 4 por la noche (para un total de 40 mg de Jakavi) (uso fuera de indicación). El paciente se recuperó completamente de la hematuria y la sobredosis prescrita el 15 de octubre de 2023.

El 10 de mayo de 2024, el paciente reportó la aparición de ganglios en las rodillas y tobillos (quiste sinovial). El 13 de junio de 2024, el paciente reportó dolor de espalda/dolor fuerte en el lado derecho de la espalda. El paciente fue hospitalizado el 13 de junio de 2024 por el evento de dolor de espalda. Fue dado de alta el 14 de junio de 2024 por dolor de espalda. En 2024, el paciente reportó hemoglobina baja 6.6, 7.4, bajó a 6, luego entre 7.5 y 7.7, 7, 6.2, y valores bajos de 7 y algo (descenso de hemoglobina). En julio de 2024, reportó sensación de calor corporal. En diciembre de 2024, presentó dolor articular, especialmente en las piernas (artralgia), y ocasionalmente siente una especie de bola que se mueve.

En fecha desconocida, reportó ansiedad/angustia, orina con sangre (hematuria), sensación de ardor en las costillas como si quemara con fuego, COVID-19, moretones detrás de la rodilla (contusión), malestar, mareos, intolerancia a la eritropoyetina, acidez estomacal (dispepsia), fatiga, sensación de aire frío al llegar a casa y sensación de estar muriendo, hematoma en el hombro, aumento del hambre cada día, inflamación muscular en extremidades (especialmente piernas), gripe, dos episodios de malestar general (el primero más grave), náuseas, dolor en ambas piernas (especialmente la izquierda) con intensidad de 1.5 sobre 10, plaquetas bajas (trombocitopenia), sangrado abundante como un “ojo de agua” día y noche (hemorragia), sabor del medicamento en la boca, crecimiento y endurecimiento del bazo (esplenomegalia), coágulos como si fueran pedazos de hígado (trombosis), problema dental con raíz afectada (trastorno dental), hematomas en la piel sin causa aparente.

En 2024, la hemoglobina fue de 7. En fecha desconocida, se detectó orina con sangre, hemoglobina baja (6, 7.5, 7.7, 6.2). Varios estudios concluyeron que fue una sobredosis. Se detectó COVID-19 por hisopado. Estudios no especificados indicaron que todo salió bien, y por eso se le dijo que fue una sobredosis. Las plaquetas estaban bajas, COVID-19 fue positivo y el análisis de orina mostró sangre.

Recibió tratamiento para COVID-19. Fue tratado con Prednisona para ganglios en rodillas y tobillos, dolor en piernas, moretones detrás de la rodilla y hemoglobina baja; y con acetaminofén para dolor de espalda, escalofríos y fiebre. Se le realizó transfusión (plasma,

plaquetas y sangre), extracción de pieza dental (inicio: 27 sep 2024, fin: 15 oct 2024), y se le administraron plaquetas en fecha desconocida.

Se le informó que debido a su condición actual de mielofibrosis, ocasionalmente presenta sensación de calor corporal. Esto lo ha sentido desde hace aproximadamente 8 meses.

El 28 de febrero (año no especificado), acudió a la sala de emergencias especializada porque el 27 de febrero de 2025 fue al seguro donde vive por mareos y sangrado de un grano (acné). Le llamó la atención porque no debería estar sangrando. Le pidió a su esposa que lo llevara al seguro para que lo curaran o le dijeran qué hacer. Lo atendieron en menos de 30 minutos, le hicieron una prueba y dos horas y media después, a las 11:30 p.m., el médico le dijo que no podía enviarlo a casa porque tenía la hemoglobina en 6.6. Lo trataron muy bien, le hicieron un electrocardiograma, análisis de sangre y orina, y los resultados mostraron hemoglobina en 7.4. Llevaba más o menos 8 meses con esa situación. Permaneció allí todo el día hasta las 11 p.m., le dieron una unidad de sangre por indicación del hematólogo. Se fue a casa sin molestias.

Hoy se despertó un poco mal, no sabe si fue por comer mucha fruta (piña y chicha de piña) anoche. Se sintió algo mareado.

Fue hospitalizado por dos días por pérdida de sangre. El médico le recetó una tableta por la mañana y otra por la noche. Posteriormente, presentó sangrado nasal (epistaxis) sin haber recibido golpes. Le cauterizaron los senos paranasales, pero el médico no vio nada y la tomografía computarizada no mostró anomalías. Actualmente toma dos tabletas por la mañana y dos por la noche. El médico ordenó una ecografía del bazo por inflamación. Presentó hematomas en extremidades, piernas y brazos, que parecían masas. El médico indicó que era consecuencia de su condición. Ardía mucho, pero desaparecía en 3 o 4 días; antes no ocurría.

Después de tomar el medicamento, media hora más tarde siente ansiedad y necesidad de comer algo. Come fruta o una galleta, se acuesta, y al despertar no tiene síntomas, especialmente por la mañana. Por la tarde no desaparecen.

Pruebas de laboratorio registradas: tomografía computarizada normal, ecografía del bazo mostró afectación/inflamación. El paciente refiere que siempre ha sentido más hambre cada día, que al tomar el medicamento siente angustia y ansiedad, y necesita comer algo, si no, se siente mal. Cree que puede ser por el tiempo que ha estado tomando medicación. Esa sensación desaparece unos 30 minutos después de comer.

Se le administraron 6 bolsas de plaquetas y 1 bolsa de sangre. Su hemoglobina era de 6.2. En abril, fue a emergencias 5 veces por sangrado nasal, y fue cauterizado. Reportó

hemoglobina baja y recibió transfusión, aunque tuvo que esperar mucho tiempo. Fue hospitalizado del 01 al 05 de agosto de 2025.

Se suspendieron todos los medicamentos. El paciente se sintió algo extraño y resultó que tenía neumonía y coronavirus (segundo episodio de COVID-19). Posteriormente, el paciente se sintió mucho más tranquilo. No ha vuelto a tomar Ruxolitinib desde el 01 de agosto. Se le administraron dos unidades de sangre. En los últimos meses, su hemoglobina se ha mantenido en 7 y algo. Los medicamentos estaban vencidos (3 cajas caducaron en marzo de 2025; el paciente no identificó el lote, el producto expiró en casa). Un médico le indicó que los medicamentos muy especiales tienen una fecha de caducidad, pero también una fecha de uso extendido.

El paciente no ha tenido más sangrados, solo el primero (hemorragia). Presenta problemas de visión (deterioro visual). La acción tomada con Jakavi fue reportada como “sin cambios” tras experimentar ansiedad, artralgia, sangre en orina, sensación de ardor, escalofríos, contusión, dispepsia, epistaxis, sensación anormal, calor corporal, hematuria, inflamación, masa, disminución de plaquetas, hemorragia por procedimiento, fiebre y esplenomegalia.

En fecha desconocida, se suspendió el tratamiento con Jakavi tras experimentar gripe, neumonía, segundo episodio de COVID-19 (desafío positivo), disminución de hemoglobina, sensación anormal, hemorragia y deterioro visual. También se suspendió temporalmente tras experimentar malestar (desafío y reexposición desconocidos) y sabor residual del producto (desafío y reexposición desconocidos).

La acción tomada con Jakavi fue reportada como desconocida tras experimentar acné, dolor de espalda, COVID-19, mareos, intolerancia al medicamento, fatiga, hematoma, hambre, primer y segundo episodio de malestar, náuseas, dolor en extremidades, quiste sinovial, trombosis y trastorno dental.

La acción tomada con eritropoyetina fue reportada como reducción de dosis para todos los eventos, y como desconocida para neumonía, segundo episodio de COVID-19, hemorragia y deterioro visual.

Resultados de eventos:

- **Condición deteriorada:** hambre.
- **Condición mejorando:** dolor de espalda, trombosis, quiste sinovial, dolor en extremidades, contusión, escalofríos, fiebre, neumonía, segundo episodio de COVID-19 y sensación de calor.

- **Condición no reportada:** hemorragia por procedimiento, sensación anormal, disminución de plaquetas, malestar, intolerancia al medicamento, sabor residual, hematoma, segundo episodio de malestar, inflamación, deterioro visual y acné.
- **Condición desconocida:** epistaxis, ardor, mareos, esplenomegalia, trastorno dental, ansiedad, náuseas, hemorragia y masa.
- **Condición sin cambios:** disminución de hemoglobina, fatiga y artralgia.

El paciente se recuperó completamente de COVID-19, gripe, sangre en orina, dispepsia y primer episodio de malestar (fechas desconocidas).

Evaluación de gravedad:

- **Graves (riesgo vital y clínicamente significativos):** disminución de hemoglobina.
- **Graves (riesgo vital):** hematuria, hemorragia por procedimiento y sobredosis prescrita.
- **Gravedad desconocida, pero reclasificados como graves (clínicamente significativos):** trombosis y ardor (según la lista de eventos médicos importantes de la EMA).
- **Sensación anormal:** reclasificada como grave (riesgo vital) según la información disponible.
- **Graves según el informante:** neumonía (hospitalización), segundo episodio de COVID-19, epistaxis, dolor de espalda (hospitalización).
- **No graves según el paciente:** escalofríos, sensación de calor, artralgia y fiebre.
- **Gravedad desconocida:** disminución de plaquetas, masa, dolor en extremidades, contusión, fatiga, mareos, gripe, malestar, sangre en orina, esplenomegalia, dispepsia, intolerancia al medicamento, sabor residual, trastorno dental, hematoma, primer episodio de malestar, ansiedad, hambre, segundo episodio de malestar, náuseas, inflamación, acné y quiste sinovial.

Causalidad:

- Se sospecha relación con Jakavi en los eventos de ansiedad, hambre, segundo episodio de malestar y disminución de plaquetas. No se reportó causalidad para los demás eventos.
- No se reportó causalidad para ningún evento relacionado con eritropoyetina.

Seguimiento del caso:

- Caso adicional: PA-002147023-NVSC2024PA048885. El seguimiento se perdió en etapa de seguimiento.
- Revisión interna el 07 de noviembre de 2023: se marcó el uso indebido de Jakavi.
- Informes de seguimiento del paciente:
 - 20 mayo 2024: se recodificó Jakavi (formulación cápsula), se agregó fecha de inicio (10 mg BID oral), tratamiento con prednisona y eventos (quiste sinovial, dolor en extremidades, contusión, disminución de hemoglobina). Se recodificó evento de sobredosis prescrita.
 - 02 julio 2024: se agregó prueba de laboratorio (hisopado), régimen de dosis (20 mg BID), tratamiento con acetaminofén y eventos (dolor de espalda, COVID-19, fatiga, mareos y gripe).
 - 03 agosto 2024: se agregó fecha de inicio y fin del régimen de Jakavi (20 mg BID), nuevo inicio (02 agosto 2024), sospecha de eritropoyetina, análisis de orina y COVID-19, eventos (ardor, malestar, sangre en orina, esplenomegalia, dispepsia, intolerancia al medicamento y sabor residual).
 - 17 septiembre 2024: se agregó evento (trastorno dental).
 - 25 octubre 2024: se agregó procedimiento (extracción de pieza dental).

Se administraron plaquetas al paciente. Se añadieron datos de laboratorio para hemoglobina (6, 7.5, 7.7), régimen de dosificación (20 mg BID) del medicamento sospechoso Jakavi, y eventos como trombosis, hemorragia por procedimiento, hematoma y malestar. Se incluyeron expresiones textuales como “su hemoglobina bajó / bajó a 6 / hemoglobina entre 7.5 y 7.7” para el evento de disminución de hemoglobina, y “lo han pinchado por todos lados y lo dejaron lleno de moretones” para el evento de contusión.

Informes de seguimiento recibidos:

- **06 Dic 2024:** Se añadieron eventos de ansiedad, trastorno del apetito y segundo episodio de malestar; régimen de dosificación de Jakavi sospechoso: 15 mg BID.
- **23 Ene 2025:** Se añadió evento de náuseas, indicación de policitemia vera, prueba de laboratorio (orina con sangre) y expresión textual del evento hambre.
- **10 Feb 2025:** Se añadieron condiciones históricas (hemoglobina baja, cansancio), procedimiento (cirugía), valor de laboratorio de hemoglobina (7) con fecha 2024, datos de investigación, se recodificó Jakavi como tableta, régimen de dosificación (inicio 09 Oct 2023, 40 mg, oral) y (10 mg BID, oral), se añadió indicación

(escalofríos y fiebre) al tratamiento con acetaminofén, fecha de inicio (2024) al evento de hemoglobina baja y se cambió el resultado de “mejorando” a “sin cambios”, se añadieron fechas de inicio y fin (15 Oct 2023) al evento de hematuria, eventos como sensación anormal, escalofríos, fiebre, inflamación, artralgia, sensación de calor, expresión textual “moretones en la piel sin razón aparente” para contusión, y fechas al evento de sobredosis prescrita con resultado de recuperación completa. También se añadió expresión textual “siente una especie de bola que se mueve” al evento de artralgia.

- **07 Mar 2025:** Se añadieron datos de laboratorio (hemoglobina, sangre), expresiones textuales “hemoglobina en 6.6 / hemoglobina en 7.4” para hemoglobina baja, “mareado / estaba algo mareado” para mareos, “se sentía algo mal” para malestar. Se cambió el resultado de mareos de “no reportado” a “desconocido”. Se añadió evento de acné.
- **15 Abr 2025:** Se añadió condición actual (senos paranasales), pruebas de laboratorio (tomografía computarizada y ecografía del bazo), régimen adicional de dosificación (10 mg, dos por la mañana y dos por la noche), gravedad (hospitalización) para hemorragia por procedimiento, eventos como epistaxis y masa, y expresiones textuales para hemorragia por procedimiento, contusión, esplenomegalia, ansiedad y sensación de ardor.
- **21 Abr 2025:** Se añadió régimen de dosificación de Jakavi sospechoso (15 mg/kg BID, oral), y se cambió la causalidad reportada de ansiedad, hambre y segundo episodio de malestar a “sospechada”.
- **27 May 2025:** Se añadió ID del programa POP (POP20240693 - Siempre Contigo Hematología), expresiones textuales para procedimientos (transfusión de plaquetas y transfusión), prueba de laboratorio (hemoglobina), régimen de dosificación (10 mg BID) con inicio en octubre de 2023 para Jakavi sospechoso, expresiones textuales para eventos de hemoglobina baja y epistaxis, y se cambió el historial del paciente de “desconocido” a “sí” para hemoglobina baja.
- **12 Ago 2025:** Se añadieron valores de laboratorio (hemoglobina), régimen de dosificación de Jakavi, vía oral en régimen del 14 Oct 2023, eventos como neumonía, segundo episodio de COVID-19, hemorragia y deterioro visual, expresiones textuales en eventos de hemoglobina baja y sensación anormal, y se cambió la acción tomada a “tratamiento suspendido” para ambos eventos.

Comentario de Novartis: Los eventos graves de hematuria y epistaxis se evaluaron como no listados en el CDS pero sí en el CDPI; la hemoglobina baja se evaluó como listada en

ambos. Considerando la plausibilidad farmacológica y la temporalidad implícita, la causalidad de hematuria, epistaxis, sangre en orina, hemoglobina baja, mareos, sabor residual del producto, malestar, disminución de plaquetas y náuseas se evaluó como sospechada con ruxolitinib.

Por otro lado, la etiopatogenia y la información disponible no proporcionan una asociación causal razonable entre ruxolitinib y los eventos de hemorragia por procedimiento, trombosis, hematoma, contusión, masa, malestar (ambos episodios), sensación anormal, escalofríos, fiebre, acné, neumonía, hemorragia y deterioro visual. Los hematomas y contusiones están influenciados por factores humanos externos. La edad avanzada es un factor de riesgo. La sobredosis prescrita se evaluó como no sospechada con ruxolitinib, ya que fue causada por factores humanos externos no relacionados con la acción del medicamento.

Debido a la inconsistencia con el perfil de seguridad del medicamento y la falta de asociación causal razonable, los eventos de quiste sinovial, trastorno dental, gripe, dolor de espalda, fatiga, dolor en extremidades, ansiedad, hambre, artralgia, inflamación y sensación de calor no se consideraron sospechados con ruxolitinib. Los episodios de COVID-19 se evaluaron como no sospechados con ruxolitinib, dado que se transmiten por gotas y no hay plausibilidad biológica. Los eventos de intolerancia al medicamento, sensación de ardor y dispepsia se atribuyeron a eritropoyetina, no a ruxolitinib. La esplenomegalia se atribuye a la mielofibrosis subyacente.