

064/CNFV/DFV/DNFD
12 de noviembre de 2020

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **LIC. ELVIA C. LAU**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

INHIBIDORES DE LA VÍA DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR SISTÉMICO (VEGF): RIESGO DE ANEURISMA Y DISECCIÓN ARTERIAL.

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 AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido, MHRA por sus siglas en inglés, ha publicado una información de una reciente revisión europea, relacionada con los fármacos inhibidores de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular sistémico (VEGF) y el riesgo de aneurisma y disección arterial en pacientes con factores de riesgo.

En la revisión mencionada se concluyó que todos los inhibidores de la vía del VEGF administrados sistémicamente pueden promover la formación de aneurismas y disección de arterias.

Los fármacos inhibidores de la vía del VEGF administrados por vía sistémica son: Avastin, Zirabev y Mvasi (bevacizumab); Caprelsa (vandetanib); Cabometyx y Cometriq (cabozantinib); Cyramza (ramucirumab); Fotivda (tivozanib); Iclusig (ponatinib); Inlyta (axitinib); Kispplx y Lenvima (lenvatinib); Nexavar (sorafenib); Ofev y Vargatef (nintedanib); Stivarga (regorafenib); Sutent (sunitinib); Votrient (pazopanib); y Zaltrap (afibercept).

Hallazgos detallados de la revisión.

Antes de la última revisión de seguridad, la información del producto de cuatro inhibidores sistémicos de la vía del VEGF incluía disección aórtica (Kispplx y Lenvima), rotura de aneurisma (Inlyta) o aneurisma y disección aórtica (Sutent) como efectos adversos. Además, la información del producto para todos los inhibidores sistémicos de la vía del VEGF ya describía el riesgo de hipertensión, que es un importante factor predisponente para la disección arterial y el aneurisma.

Como parte de la revisión, una búsqueda en la base de datos europea de informes mundiales de sospechas de reacciones adversas a medicamentos identificó 660 informes de casos de aneurisma o disección arterial para inhibidores de la vía del VEGF hasta el 31 de diciembre de 2018. Los eventos adversos notificados con más frecuencia fueron disección aórtica (n = 163), aneurisma (n = 146), aneurisma de retina (n = 93), aneurisma aórtico (n = 89), aneurisma aórtico roto (n = 43),

aneurisma intracraneal (n = 34) y aneurisma roto (n = 31). Se han notificado casos de muertes, principalmente en relación con rotura de aneurisma aórtico y disección aórtica.

De los 529 informes de casos en los que se disponía de antecedentes médicos, la mayoría (74%) informaron factores de riesgo, más comúnmente hipertensión (49%). Otros factores de riesgo notificados incluyeron diabetes mellitus, hipercolesterolemia o hiperlipidemia, antecedentes de aneurisma aórtico, enfermedad cardiovascular y tabaquismo. La disección aórtica y el aneurisma aórtico se notificaron con mayor frecuencia en pacientes de mayor edad (65 años o más).

En base a los datos disponibles, se concluyó que era difícil estimar la magnitud del riesgo de aneurisma y disección arterial con inhibidores sistémicos de la vía del VEGF, por lo tanto, el riesgo de estas reacciones adversas se incluye en la información del producto con una categoría de frecuencia no conocida. Los datos de los ensayos clínicos sugieren que la frecuencia de disección arterial y aneurisma en pacientes que reciben inhibidores sistémicos de la vía del VEGF varía de rara (0,02% de los participantes) a poco común (0,15% de los participantes expuestos). Los datos no permitieron diferenciar el riesgo de disección arterial y aneurisma entre los diferentes inhibidores sistémicos de la vía del VEGF y no se dispuso de datos de ensayos clínicos para 6 productos.

Acerca de la disección arterial y el aneurisma.

El mecanismo por el cual los inhibidores de la vía del VEGF administrados sistémicamente pueden causar aneurisma o disección arterial no está claro, pero también puede deberse al deterioro de la integridad de la pared vascular por hipertensión o agravamiento de hipertensión preexistente.

La disección aórtica es un evento poco común pero potencialmente mortal con una incidencia anual estimada de entre 2,9 y 3,5 casos por cada 100.000 personas. Por lo general, se acompaña de dolor abdominal, torácico o lumbar repentino e intenso.

La mayoría de los aneurismas aórticos abdominales son asintomáticos y, por lo tanto, es difícil establecer su prevalencia. El síntoma más común de un aneurisma aórtico roto es un dolor repentino y severo en el abdomen o la espalda. Los aneurismas aórticos rotos se asocian con una alta tasa de mortalidad.

El riesgo de disección arterial o aneurisma aórtico aumenta en presencia de factores de riesgo como hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de aneurisma, enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular o periférica, tabaquismo e hiperlipidemia.

Acciones de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas:

- ✓ La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia seguirá monitoreando información de seguridad que surja con estos medicamentos.
- ✓ Comunicar esta información de seguridad en la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/>).

Recomendaciones para los Profesionales de la Salud:

- ***Antes de iniciar un inhibidor sistémico de la vía del VEGF, considerar cuidadosamente el riesgo de aneurisma y disección arterial en pacientes con factores de riesgo como hipertensión, antecedentes de aneurisma, tabaquismo, diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular o periférica e hiperlipidemia; otros factores de riesgo incluyen el síndrome de Marfan, el síndrome de Ehlers-Danlos vascular, la arteritis de Takayasu, la arteritis de células gigantes, la enfermedad de Behcet y el uso de fluoroquinolonas.***
- ***En los pacientes que reciben un inhibidor sistémico de la vía del VEGF, reducir en la medida de lo posible los factores de riesgo modificables, como el tabaquismo y la hipertensión.***

Se exhorta a los Profesionales de Salud a tomar en consideración la información y las recomendaciones enunciada en esta nota de seguridad.

Ante las sospechas de reacciones adversas, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINSa), a través de los formularios correspondientes. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos está disponible el portal de notificaciones en línea (<https://www.notificacentroamerica.net/>).

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

Fuentes Bibliográficas:

1. Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido, MHRA [en línea] < <https://www.gov.uk/drug-safety-update/systemically-administered-vegf-pathway-inhibitors-risk-of-aneurysm-and-artery-dissection> > [consulta: 12/11/2020].