



0366/CNFV/DNFD

Panamá, 10 de abril de 2013

Para: Profesionales Sanitarios

De: **MAGÍSTER ERIC CONTE**

Director Nacional de Farmacia y Drogas



## NOTA INFORMATIVA

### INFORMACION PARA LOS PROFESIONALES DE LA SALUD SOBRE: EL USO NO APROBADO DE AVASTIN EN DEGENERACIÓN MACULAR Y COMUNICACIÓN DE CASOS DE FASCITIS NECROTIZANTE REPORTADOS CON EL MISMO.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA PERTINENTE PRESENTAR A USTEDES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

#### Bevacizumab

Avastin (bevacizumab) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une selectivamente al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y neutraliza su actividad biológica. El bevacizumab contiene regiones de entramado humanas con regiones de unión al antígeno de un anticuerpo murino humanizado que se une al VEGF.

#### Mecanismo de Acción de Avastin:

Inhibe la unión del VEGF a sus receptores Flt-1 (tirosina quinasa-1 por sus siglas en inglés) y KDR (dominio de recepción de quinasa del receptor por siglas en inglés), en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF reduce la vascularización de los tumores, lo que a la vez inhibe el crecimiento tumoral.

#### Indicaciones Terapéuticas de Avastin:

- **Carcinoma colorrectal metastático:** Avastin en asociación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas está indicado como tratamiento del carcinoma metastático de colon o recto.
- **Carcinoma de mama localmente recurrente o metastático:** Avastin en asociación con paclitaxel está indicado como tratamiento de primera línea del carcinoma de mama localmente recurrente o metastático.
- **Carcinoma pulmonar no microcítico avanzado, metastático o recurrente:** Avastin agregado a quimioterapia basada en platino está indicado como tratamiento de primera línea en este tipo de cáncer.
- **Carcinoma de células renales avanzado y/o metastático:** Avastin en asociación con interferón alfa-2a está indicado como tratamiento de primera línea en este tipo de cáncer.

#### Advertencias y Precauciones:

- **Infecciones oculares graves tras el uso intravítreo no autorizado:** Se han descrito casos aislados y grupos de efectos oculares adversos graves (como la endoftalmitis infecciosa y otras enfermedades inflamatorias del ojo) tras el uso intravítreo no autorizado de Avastin formulado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa a pacientes con cáncer. Algunos de estos efectos adversos han dado lugar a la pérdida de la visión en diversos grados, incluida la ceguera permanente.
- **Hemorragia:** En los pacientes tratados con Avastin está incrementado el riesgo de hemorragia, particularmente de hemorragia asociada al tumor.
- **Hipertensión:** se ha observado aumento de la incidencia de hipertensión, los datos clínicos de seguridad infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Avastin.

## Reacciones Adversas:

- **Trastornos Oculares (notificados tras uso intravítreo no aprobado)**

Endoftalmitis infecciosa (causante de ceguera permanente en algunos casos); inflamación intraocular manifestada como endoftalmitis, uveítis o vitritis; desgarro del epitelio pigmentario de la retina; aumento de la presión intraocular; hemorragia intraocular manifestada como hemorragia de vítreo o de la retina; hemorragia conjuntival.

Tras la aplicación de métodos variables y no validados de formulación, conservación y manipulación de Avastin, se han notificado efectos oculares adversos graves (como la endoftalmitis infecciosa y otras enfermedades inflamatorias del ojo) que afectaron a múltiples pacientes.

- **Efectos sistémicos (notificados tras uso intravítreo no aprobado)**

En un estudio observacional en el que se comparaba el uso intravítreo no aprobado de Avastin con un tratamiento aprobado en pacientes con degeneración macular senil húmeda se ha descrito un mayor riesgo de ictus hemorrágico con Avastin, así como un aumento del riesgo de mortalidad global.

En un ensayo clínico aleatorizado y controlado en el que se comparaba Avastin no autorizado con un tratamiento aprobado de la degeneración macular senil húmeda se ha notificado un aumento del riesgo de graves efectos sistémicos adversos con Avastin, la mayoría de los cuales obligaron a la hospitalización.

**Degeneración Macular:** es un trastorno ocular que destruye lentamente la visión central y aguda, lo cual dificulta la lectura y la visualización de detalles finos. La enfermedad es más común en personas de más de 60 años, razón por la cual a menudo se denomina degeneración macular asociada con la edad

## Situación en Estados Unidos

En comunicado del 21 de marzo de 2013, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés), informó sobre el uso de Avastin y se está advirtiendo a los médicos sobre el retiro de decenas de lotes del medicamento Avastin de Roche después de recibir informes de infecciones en los ojos de los pacientes.

De acuerdo con la FDA, Especialidades Clínicas de Martinez, Georgia “ha recibido cinco informes de infecciones en los ojos de pacientes que usaron el medicamento para tratar la degeneración macular, un trastorno de la visión común en los ancianos”. Como resultado, se está retirando del mercado 40 lotes de Avastin (Bevacizumab) distribuidos a las oficinas de los médicos en Georgia, Lousiana, Carolina del Sur e Indiana desde el 18 de diciembre de 2012.

## Situación en Panamá

En el Centro Nacional de Farmacovigilancia, no se han reportados reacciones adversas relacionadas al uso no aprobado antes mencionado del medicamento, en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas actualmente se encuentran registrados 3 productos que contienen como principio activo bevacizumab, los cuales detallamos a continuación:

Producto	Registro Sanitario	Expira
Avastin 25mg/ml Concentrado para Solución para Infusión I.V.	73965	12/04/15
Avastin 100mg/4ml y 400mg/16ml Concentrado para Solución para Infusión I.V.	R-62010	04/03/16
Avastin 25mg/ml (100mg/4ml y 400mg/16ml) Concentrado para Solución para Infusión I.V.	79006	25/08/16

**El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido del laboratorio fabricante de Avastin información relacionada a reportes de casos de fascitis necrotizante, incluyendo casos fatales, en pacientes que reciben Avastin, tanto en estudios clínicos como en el ámbito de postcomercialización.**



**La fascitis necrotizante:** es una infección muy infrecuente, pero potencialmente fatal, de los tejidos blandos, caracterizada por una necrosis que se esparce rápidamente en la fascia superficial y en el tejido subcutáneo. Los pacientes inmunocomprometidos tienen un riesgo más elevado de desarrollar fascitis necrotizante.

Con base a los hallazgos, se agregará a la información para prescribir de Avastin en las secciones de Advertencias y Precauciones (2.4), General (2.4.1), bajo el subtítulo "Cicatrización de heridas"

*«De forma muy infrecuente, se han reportado casos de fascitis necrotizante, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con AVASTIN, la cual usualmente es secundaria a complicaciones en la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. La terapia con Avastin deberá suspenderse en los pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante y deberá iniciarse el tratamiento aprobado con prontitud»*

La siguiente información también se ha incluido en la sección Efectos no deseados (2.6), Poscomercialización (2.6.2) en la Tabla 2 «Reacciones adversas reportadas en el ámbito de poscomercialización»:

*«Infecciones e infestaciones, clase de órganos y sistemas: Fascitis necrotizante, usualmente secundaria a complicaciones en la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación fístulas (de forma muy infrecuente)»*

**El Centro Nacional de Farmacovigilancia le recomienda lo siguiente:**

- **Se le recuerda que dentro de los requisitos para optar por registro sanitario para un medicamento según la Ley 1 del 10 de enero de 2001 Sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana en su artículo N° 25, indica que es necesario presentar evidencias científicas que soporten las indicaciones terapéuticas, para el caso de la Degeneración Macular, en el expediente de este producto no existe evidencia que avalen esta indicación, por tanto recomendamos no utilizar el Bevacizumab para este problema en particular.**
- **Se le recomienda a los profesionales de la salud suspender el tratamiento a los pacientes que se le ha prescrito Avastin (Bevacizumab) para esta indicación no aprobada (Degeneración Macular) e iniciar la terapia apropiada para dicha enfermedad.**
- **Una vez que se haga el diagnóstico de fascitis necrotizante se recomienda suspender el tratamiento con Avastin e iniciar la terapia apropiada rápidamente.**
- **Daremos seguimiento al tema haciendo las investigaciones del caso.**

Les recordamos reportar sus sospechas de Reacciones Adversas, Fallas Farmacéuticas y Fallas Terapéuticas a Medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono 512-9404, fax 512-9404/9196, e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa.

Le solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios. POSTAL

#### REFERENCIAS:

- Brunton, Parker, Blumenthal, Buxton. Manual de Farmacología y Terapéutica. Goodman & Gilman, McGraw Hill, México, 2008. 904p.
- Ley N° 1 de 10 de enero de 2001 Sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana
- Medline Plus [en línea]<. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001000.htm>
- Agencia Española de Medicamentos/Ficha Técnica del producto Bevacizumab [en línea]<. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPARProduct\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPARProduct_Information/human/000582/WC500029271.pdf)

IA/ME-----ÚLTIMA LÍNEA-----

"Cambio en la Salud, Un Compromiso de Todos"

APARTADO POSTAL 2048; PANAMÁ 1, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Fax: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa