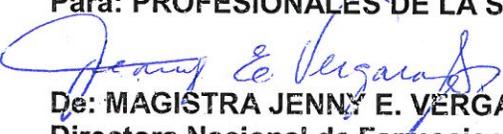


0056/CN FV/DFV/DNFD  
06 de mayo de 2015

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD

  
De: MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.  
Directora Nacional de Farmacia y Drogas.

**NOTA INFORMATIVA DE SEGURIDAD**  
**INHIBIDORES DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL**  
**VASCULAR: MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA**

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA (CNFV) DEL MINISTERIO DE SALUD (MINSA), DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LA INFORMACIÓN EMITIDA POR AUTORIDADES REGULATORIAS Y ENTIDADES INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

**Canadá:** Health Canadá inició una revisión de seguridad para evaluar el posible riesgo de coágulos sanguíneos en vasos pequeños, llamado microangiopatía trombótica (TMA, por sus siglas en inglés) asociado al uso de los Inhibidores del Receptor del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF, por sus siglas en inglés). Esta revisión fue motivada por información presentada por uno de los fabricantes de este tipo de medicamentos. Los Inhibidores del VEGF desarrollados a partir de fuentes biológicas, conocidas como fármacos biológicos, no se incluyeron en esta revisión.

Los Inhibidores del Receptor de VEGF, fueron aprobados en Canadá, para utilizarse en el tratamiento de varios tipos de cáncer. El tipo de cáncer tratado varía con cada inhibidor del receptor de VEGF específico usado. Los Inhibidores de los receptores VEGF trabajan retardando el crecimiento y la propagación de las células cancerosas, cortando el suministro de sangre que mantiene a las células cancerosas en crecimiento.

Los inhibidores del receptor de VEGF incluidos en esta revisión son:

- SUTENT® (sunitinib);
- NEXAVAR® (sorafenib);
- VOTRIENT® (pazopanib);
- CAPRELSA® (vandetanib);
- INLYTA® (axitinib);
- STIVARGA® (regorafenib).

La microangiopatía trombótica (TMA), o coágulos de sangre en los vasos pequeños, se refiere a un grupo de trastornos que implican la aparición de coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños que pueden dañar órganos. Los signos y síntomas de estos trastornos pueden incluir aumento de moretones, sangrado, un menor número de plaquetas y de las células rojas de la sangre, presión arterial alta y debilidad extrema. Otros órganos y sistemas del cuerpo que pueden verse afectados incluyen los riñones y el sistema nervioso.

El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia disponible acerca de Inhibidores del Receptor de VEGF y el riesgo de TMA y si el riesgo de TMA está asociado con todos los inhibidores de los receptores de VEGF. Esta revisión consideró los informes de reacciones adversas canadienses, la literatura científica y los datos internacionales, así como lo que se sabe sobre el uso de estos productos, tanto en Canadá como a nivel internacional.

Al momento de esta revisión, Health Canadá no había recibido ningún reporte de TMA sospechoso de estar asociado con cualquiera de los Inhibidores de los Receptores de VEGF considerados.

Once casos de TMA relacionados al producto SUTENT® fueron publicados en la literatura científica. En algunos de estos casos, la TMA se resolvió o mejoró cuando se interrumpió el tratamiento con sunitinib. Al momento de la revisión, no había casos de TMA publicados para los otros inhibidores de los receptores VEGF (Nexavar®, Caprelsa®, Inlyta®, Stivarga® y Votrient®). La razón exacta detrás de una posible asociación entre TMA y los Inhibidores de Receptor de VEGF no se conoce.

**Conclusión:** La TMA es una reacción adversa rara pero grave. Varios casos han sido publicados en la literatura relacionados SUTENT®. Aunque el riesgo de TMA es reconocido para ciertos Inhibidores del Receptor de VEGF (SUTENT® y VOTRIENT®), basado en la información revisada, Health Canadá determinó que no hay información suficiente, en este momento, para la actualización de la información de prescripción para todos los inhibidores del receptor de VEGF.

Health Canadá continuará monitoreando la información de reacciones adversas que implican a los Inhibidores de los Receptores de VEGF para identificar y evaluar los daños potenciales. Health Canadá mantendrá informados a los canadienses y tomará medidas, según proceda, si alguna nueva información de seguridad es identificada.

**Panamá:** En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas se encuentran registrados once (11) productos que contienen estos principios activos: Sunitinib (3 productos), Sorafenib (1 producto), Pazopanib (4 productos), Axitinib (2 productos) y Regorafenib (1 producto). Del único principio activo que no se tiene productos comerciales registrados, según la base de datos de Registro Sanitarios de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, es el Vandetanib.

El CNFV ha emitido algunas notas informativas de seguridad con respecto a los siguientes principios activos:

**Sunitinib:**

- **2014:** Nota Informativa de Seguridad – 0936/CNFV/DFV/DNFD – Osteonecrosis de la mandíbula asociada al uso de Bifosfonatos, Corticosteroides, Inhibidores de la Angiogénesis y Denusumab.

**Sorafenib:**

- **2014:** Nota Informativa de seguridad – 1645/CNFV/DFV/DNFD – Sorafenib y la osteonecrosis mandibular.

**Pazopanib:**

- **2014:** Nota Informativa de Seguridad – 0841/CNFV/DFV/DNFD – Cambios en la frecuencia de pruebas hepáticas para el monitoreo de hepatotoxicidad en pacientes que utilizan Pazopanib.

Se recomiendan a los profesionales de la salud tomar en cuenta esta información al momento de prescribir productos con estos principio activos.

El CNFV los exhorta a 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](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa).

Solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

**Referencias:**

- Health Canada. Safety Review, Drug and Health Products. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/vegf-eng.php#share>
  1. Moreira IS, Fernandes PA, Ramos MJ. Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibition-a critical review. *Anticancer Agents Med Chem* 2007;7(2):223-45.
  2. Blake-Haskins JA, Lechleider RJ, Kreitman RJ. Thrombotic microangiopathy with targeted cancer agents. *Clin Cancer Res* 2011;17(18):5858-66.
  3. Levey SA, Bajwa RS, Picken MM, et al. Thrombotic microangiopathy associated with sunitinib, a VEGF inhibitor, in a patient with factor V Leiden mutation. *NDT Plus* 2008;1(3):154-6.
  4. Kapiteijn E, Brand A, Kroep J, et al. Sunitinib induced hypertension, thrombotic microangiopathy and reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Ann Oncol* 2007;18(10):1745-7.
  5. Bollée G, Patey N, Cazajous G, et al. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):682-5.
  6. Frangié C, Lefaucheur C, Medioni J, et al. Renal thrombotic microangiopathy caused by anti-VEGF-antibody treatment for metastatic renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2007;8(2):177-8.
  7. Talebi TN, Stefanovic A, Merchan J, et al. Sunitinib-induced microangiopathic hemolytic anemia with fatal outcome. *Am J Ther* 2012;19(4):143-5.
  8. Choi MK, Hong JY, Jang JH, et al. TTP-HUS associated with sunitinib. *Cancer Res Treat* 2008;40(4):211-3.
  9. Feldman DR, Baum MS, Ginsberg MS, et al. Phase I trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1432-9.
  10. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358(11):1129-36.
- Base de Datos de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas.
- Expedientes del CNFV (Panzopanib, Sorafenib, Sunitinib)

P.D.: El objetivo de esta alerta 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. Por cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

ic - CNFV

ÚLTIMA LÍNEA

