

EAG/XGF/JRS/CMC/mms

**MODIFICA LOS REGISTROS SANITARIOS
DE LOS PRODUCTOS FARMACEUTICOS
ANTICONCEPTIVOS QUE CONTIENEN EL
PRINCIPIO ACTIVO DROSPIRENONA**

RESOLUCION EXENTA N° _____/

SANTIAGO, 17.06.2013 001929

VISTO ESTOS ANTECEDENTES:

1. Lo informado por las Agencias de medicamentos de Canadá, Europa y Estados Unidos desde el año 2011 en adelante, en relación a que los anticonceptivos que contienen drospirenona presentan un riesgo de trombo embolismo venoso que, aunque pequeño, es mayor al de los anticonceptivos que contienen levonorgestrel, y por lo tanto han decidido instruir a los titulares de los registros sanitarios que incluyan esta información en sus folletos de información al profesional y al paciente;
2. La serie de estudios publicados entre los años 2009 y 2011 en la revista científica British Medical Journal, que informan que los anticonceptivos que contienen Drospirenona tienen un riesgo 1,5 a 3 veces más alto de producir tromboembolismo venoso (TEV), en comparación con los que contienen Levonorgestrel ¹⁻⁴.

- 1.- Lidgaard O et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009; 339:b2890.
- 2.- Van Hylckama V et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ 2009; 339:b2921.
- 3.- Parkin L et al. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. BMJ 2011; 342:d2139.
- 4.- Jick SS et al. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. BMJ 2011; 342:d2151.

3. La recomendación hecha por el Comité de Expertos Asesor en Farmacovigilancia en su reunión de 31 de mayo de 2013, en relación a actualizar los folletos de información al profesional y al paciente con la nueva información disponible sobre riesgo de trombo embolismo venoso con el uso de anticonceptivos que contienen drospirenona, destacando la importancia de tomar en cuenta los factores de riesgo al momento de prescribir estos medicamentos, y

CONSIDERANDO

1. Que en Chile existen 31 registros sanitarios vigentes de anticonceptivos que contienen drospirenona dentro de su formulación;

2. Que los productos anticonceptivos que contienen Drospirenona son utilizados por un gran número de mujeres;
3. Que existen factores de riesgo bien definidos que involucran un mayor riesgo de sufrir un cuadro de trombo embolismo venoso para las mujeres que los presentan;
4. La necesidad de uniformar la información de seguridad sobre trastornos circulatorios entregada por los folletos de los productos anticonceptivos que contienen drospirenona dentro de su formulación; y

TENIENDO PRESENTE

Las disposiciones de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario; los artículos 58º y 59º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de uso Humano, aprobado por Decreto Supremo N° 03 de 2010 del Ministerio de Salud; los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. N° 1 de 2005, y lo dispuesto en la Resolución Exenta N° 1553 del 13 de Julio de 2012 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

1.- DISPÓNESE que la información de seguridad de los folletos de información al paciente y al profesional, de los productos anticonceptivos que contienen en su formulación el principio activo **DROSPIRENONA**, deben actualizarse de modo que contengan la información que se detalla a continuación:

CONTRAINDICACIONES:

No deben utilizarse anticonceptivos orales combinados (AOC) en general, y aquellos que contienen drospirenona en particular, en presencia de cualquiera de las situaciones que se detallan a continuación. Si alguna de ellas aparece por primera vez mientras se emplea este producto, su administración debe ser suspendida inmediatamente.

- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (p. ej., accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (p. ej., angina de pecho y accidente isquémico transitorio).
- Presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular
- Presencia de uno o más factores de riesgo graves o múltiples de trombosis arterial:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares,
 - hipertensión grave,
 - dislipoproteinemia grave.

- Predisposición hereditaria o adquirida para padecer trombosis venosas o arteriales, como resistencia a la proteína C activada, déficit de antitrombina III, déficit de proteína C, déficit de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).

ADVERTENCIAS

Si está presente alguna de las situaciones o de los factores de riesgo que se mencionan a continuación, y antes de que se tome la decisión de usar un AOC, en particular si contiene drospirenona, hay que sopesar los beneficios derivados de su uso con los posibles riesgos para cada mujer de forma individualizada. En caso de agravamiento, exacerbación o primera aparición de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su médico, quien decidirá si debe interrumpirse el AOC.

Trastornos circulatorios

El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado (AOC) lleva asociado un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) comparado con la no utilización. El aumento del riesgo de TEV es mayor durante el primer año en que una mujer empieza a usar un AOC por primera vez o en que reinicia el uso de AOC después de un intervalo de por lo menos un mes sin haber tomado comprimidos.

En varios estudios epidemiológicos se ha observado que la incidencia de TEV en usuarias de anticonceptivos orales combinados con baja dosis de estrógenos (<50 µg de etinilestradiol) sin factores de riesgo conocidos para TEV, oscila entre 20 casos por 100.000 mujer-años (para AOC conteniendo levonorgestrel) y 40 casos por 100.000 mujer-años (para AOC conteniendo desogestrel/ gestodeno). En comparación, la incidencia en no usuarias es de 5 a 10 casos por 100.000 mujer-años y de 60 casos por 100.000 embarazos. El TEV tiene un desenlace mortal en el 1-2% de los casos.

Estudios epidemiológicos han mostrado que el riesgo de TEV con AOC que contienen drospirenona es más alto que con AOC que contienen levonorgestrel (llamados preparados de segunda generación) y sería similar al riesgo con AOC que contienen desogestrel/ gestodeno (llamados preparados de tercera generación).

En varios estudios epidemiológicos se ha asociado la utilización de anticonceptivos orales combinados con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio).

De forma extremadamente rara, se han comunicado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p.ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de píldoras anticonceptivas. No existe consenso sobre si la aparición de estos episodios se asocia al empleo de anticonceptivos hormonales.

Los síntomas de trombosis venosa o arterial trombótica/tromboembólica o de un accidente cerebrovascular pueden ser:

- dolor y/o inflamación inusual y unilateral en extremidades inferiores
- dolor torácico intenso repentino, independientemente de que se irradie o no al brazo izquierdo
- crisis de disnea de aparición repentina
- episodios de tos de inicio repentino
- cualquier cefalea no habitual, intensa y prolongada
- pérdida repentina de visión, parcial o completa
- diplopía
- vértigo
- colapso con convulsiones focales o sin ellas
- debilidad o entumecimiento intenso que afecta de forma repentina a un lado o una parte del organismo
- trastornos motores
- abdomen "agudo"
- habla confusa o afasia

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AOC aumenta con:

- la edad
- los antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AOC
- la inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o un traumatismo grave. En estas circunstancias es aconsejable suspender el uso de la píldora (en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe considerar tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido de antemano el uso de la píldora.
- la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²)
- no hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular en las usuarias de AOC aumenta con:

- la edad
- el tabaquismo (se debe advertir encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar un AOC)
- la dislipoproteinemia
- la hipertensión
- la migraña
- la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²)
- los antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AOC
- la enfermedad valvular cardíaca
- la fibrilación auricular.

La presencia de un factor de riesgo grave o de varios factores de riesgo de enfermedad venosa o arterial también puede constituir una contraindicación. Hay que tener en cuenta asimismo la posibilidad de utilizar un tratamiento anticoagulante. Debe aconsejarse específicamente a las usuarias de AOC que se pongan en contacto con su médico en caso de que observen posibles síntomas de trombosis. Si se sospecha o confirma una trombosis, se debe interrumpir el uso de AOC. Se instaurará un método de anticoncepción alternativo debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio.

Otras situaciones médicas que se han asociado a episodios vasculares adversos incluyen diabetes mellitus; lupus eritematoso sistémico; síndrome hemolítico-urémico; y enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.

Un aumento de la frecuencia o de la intensidad de las migrañas durante el uso de AOC (que puede ser el pródromo de un accidente cerebrovascular) puede motivar la suspensión inmediata de los AOC.

2.- ESTABLÉCESE que los titulares de los registros sanitario correspondientes, tendrán un plazo de tres meses, a contar de la fecha de notificación de esta resolución, para realizar los cambios dispuestos en los folletos, sin que sea necesario someter a la aprobación de este Instituto esos cambios.

3.- DETERMÍNASE que los registros sanitarios de productos farmacéuticos de uso anticonceptivo que contienen DROSPIRENONA quedan en adelante sometidos al envío de informes periódicos de seguridad, de acuerdo a los plazos establecidos en la Norma Técnica N°140 sobre Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de uso humano, y a la presentación de un plan de manejo de riesgos que deberán someter en un plazo de 90 días a contar de la presente resolución.

4.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información de seguridad señalada en la presente resolución **sobre riesgo de trombo embolismo venoso** será igualmente aplicable a cualquier producto farmacéutico de uso anticonceptivo que contenga DROSPIRENONA que a futuro se registre en el Instituto.

ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE EN LA PÁGINA WEB DEL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA Y NOTIFÍQUESE LA PRESENTE RESOLUCIÓN AL INTERESADO, POR UN FUNCIONARIO AUTORIZADO DE ANAMED.



Patronus
DRA. MARÍA TERESA VALENZUELA BRAVO
DIRECTORA
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE





DISTRIBUCIÓN:

- Subsecretaría de Salud Pública
- Unidad de Farmacia del Ministerio de Salud
- Secretarías Regionales Ministeriales de Salud
- Direcciones de Servicios de Salud
- Asesorías de Farmacia de Servicios de Salud
- Central de Abastecimiento
- Colegio Médico de Chile A.G.
- Colegio de Químicos Farmacéuticos y Bioquímicos A.G.
- Cámara de la Industria Farmacéutica
- ASILFA
- UNFACH
- ANACAF
- CANALAB
- Dirección Instituto de Salud Pública de Chile
- Asesoría Jurídica
- Jefatura ANAMED
- Subdepartamento de Registro y Autorizaciones Sanitarias ANAMED
- Subdepartamento de Inspecciones ANAMED
- Subdepartamento de Farmacovigilancia ANAMED
- Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control ANAMED
- Unidad de Gestión y Administración de Sistemas Informáticos ANAMED
- Gestión de clientes
- Oficina de Partes