

Ref.: UCD129/16
JRS/MAG/MRG/mms

**ACTUALIZA FOLLETOS DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL Y AL PACIENTE,
INCORPORANDO REACCIONES ADVERSAS,
DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE
CONTIENEN DONEPEZIL**

RESOLUCIÓN EXENTA N° _____/

SANTIAGO,

2592 17.06.2016

VISTO ESTOS ANTECEDENTES:

1. La revisión del riesgo potencial asociado al medicamento donepezilo, de causar rabdomiolisis y/o síndrome neuroléptico maligno, realizada por la Agencia de Medicamentos de Canadá, Health Canada, y cuyos resultados fueron dados a conocer mediante un comunicado de enero de 2015, concluyendo que tanto rabdomiolisis como síndrome neuroléptico maligno son eventos adversos que se pueden producir con el uso de donepezilo, por lo cual los productos que contienen este principio activo han debido actualizar su información para la prescripción, incorporando esta información;
2. El artículo publicado en la revista The WHO Pharmaceutical Newsletter, número 3 del año 2005, dando cuenta de la decisión regulatoria adoptada por las autoridades de Japón, en el sentido de incorporar una nueva advertencia referente a la posibilidad de rabdomiolisis asociada al uso de donepezilo, la cual señala que el tratamiento con donepezilo debe ser discontinuado si se produce dolor muscular o se detecta niveles elevados de mioglobina en sangre u orina o se produce una falla renal aguda, decisión tomada luego de la muerte de un paciente de 70 años con enfermedad de Alzheimer y otras complicaciones que estaba siendo tratado con este medicamento;
3. El comunicado de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) del 23 de julio de 2015, en el cual se informa acerca de nuevas recomendaciones emanadas del PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), entre las cuales se incluye la rabdomiolisis como efecto indeseable de frecuencia muy rara de donepezilo, tanto en el resumen de las características del producto como en el inserto para información al paciente;
4. Las publicaciones científicas disponibles, en las cuales se da cuenta de casos de rabdomiolisis probablemente inducidos por donepezilo^{1,2};

1.- Sahin, O.Z, Ayaz,T, Yuce, S, Sumer, F, Sahin, S.B. Case Report: A Rare Case of Acute Renal Failure Secondary to Rhabdomyolysis Probably Induced by Donepezil. Case Rep Nephrol. Volume 2014, Article ID 214359, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/214359>.

2.- Ekinci, F, Soyaltin, U.E, Ugur, M.C, Develi, A, Akar. H. A Rare Case of Rhabdomyolysis Probably Due to Donepezil. Clin Case Rep 2014, 4:12
<http://dx.doi.org/10.4172/2165-7920.1000465>.

5. La información contenida en la ficha técnica de los productos que contienen donepezilo autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en las cuales constan la rabdomiolisis y el síndrome neuroléptico maligno, como reacciones adversas de frecuencia muy rara;
6. La información contenida en la ficha técnica aprobada por la Agencia de Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration) del producto innovador que contiene donepezilo, en la que se señala que rabdomiolisis y síndrome neuroléptico maligno son reacciones adversas que se han reportado a raíz de la vigilancia post comercialización de este producto;
7. La falta de información concerniente al riesgo de desarrollar rabdomiolisis y síndrome neuroléptico maligno, en los folletos de información al profesional y al paciente de los productos registrados en Chile que contienen donepezilo;
8. Los datos obtenidos de la base de datos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del Centro Nacional de Farmacovigilancia, en la cual, se registran 10 notificaciones que involucran a donepezilo como fármaco sospechoso, ninguna de las cuales, no obstante, corresponde a rabdomiolisis o a síndrome neuroléptico maligno;

CONSIDERANDO

1. Que donepezilo, es un medicamento colinérgico, que actúa inhibiendo de manera reversible la enzima acetilcolinoesterasa, aprobado en nuestro país para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer de leve a moderada;
2. Que, el uso de donepezilo se materializa predominantemente en pacientes de edad avanzada, de condición física deteriorada y por lo tanto, muy vulnerables;
3. Que, rabdomiolisis es un cuadro caracterizado por la destrucción del músculo estriado, que puede cursar tanto de forma asintomática, con elevación de los niveles de la enzima creatinquinasa, como manifestarse de forma que implica riesgo vital, asociado a una elevación extrema de creatinquinasa, con desequilibrio electrolítico agudo, insuficiencia renal y coagulación intravascular diseminada, en tanto, síndrome neuroléptico maligno es una reacción a drogas de tipo idiosincrático, caracterizada por hipertermia, encefalopatía y rigidez muscular, pudiendo ambas llegar a producir la muerte;
4. Que, resulta necesario advertir a pacientes y prescriptores de estos riesgos asociados al uso de donepezilo, por lo cual se debe incluir en los folletos de información al profesional y al paciente la información asociada a estos efectos adversos de baja frecuencia pero alto impacto en la salud de las personas afectadas; y

TENIENDO PRESENTE

Los artículos 96 y 97 de la ley N° 20.724, que modifica el Código Sanitario en materia de regulación de farmacias y medicamentos; los artículos 63 y 64° 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 59° letra b) y 61° letra b), del D.F.L. N° 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta N° 292 de 12 de febrero de 2014, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

1.- ESTABLÉCESE que, los titulares de registros sanitarios de productos farmacéuticos que contienen el principio activo DONEPEZILO, deberán modificar los folletos de información tanto al profesional como al paciente, de modo que contengan, al menos, la información que se indica a continuación:

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Síndrome Neuroléptico Maligno: Se ha notificado que en pacientes tratados con donepezilo, particularmente en aquellos medicados simultáneamente con algún antipsicótico, puede producirse un cuadro denominado Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), una enfermedad potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia, agitación, delirio, rigidez muscular que puede potencialmente conducir a rabdomiolisis. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable, se debe interrumpir el tratamiento.

Rabdomiolisis: Es una condición caracterizada por la destrucción del músculo estriado, cuyos síntomas clínicos pueden incluir dolor muscular, fiebre, debilidad, náusea y orina de color oscuro. Rabdomiolisis puede provocar anormalidades potencialmente mortales del ritmo cardíaco e insuficiencia renal. El tratamiento con donepezilo debe ser discontinuado si se produce dolor muscular o se detecta niveles elevados de mioglobina en sangre u orina o se produce una falla renal aguda,

REACCIONES ADVERSAS

Muy raras: Síndrome neuroléptico maligno; Rabdomiolisis.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PACIENTE

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Debe informar a su médico inmediatamente si nota los siguientes efectos adversos graves mencionados ya que puede necesitar tratamiento médico urgente:

- Fiebre con rigidez muscular, sudoración, disminución del nivel de consciencia (pueden ser síntomas de una alteración denominada "Síndrome Neuroléptico Maligno", la cual afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes).
- Debilidad, sensibilidad o dolor muscular, en particular si al mismo tiempo se encuentra mal, tiene fiebre o la orina es de color oscuro. Esto se puede deber a una destrucción anormal del músculo, cuadro muy poco frecuente que podría llegar a ser mortal y provocar problemas renales (una enfermedad denominada rabdomiolisis).

REACCIONES ADVERSAS

Muy raras: Síndrome neuroléptico maligno; Rabdomiolisis.

2.- DETERMÍNASE un plazo de tres meses contados desde la fecha de la publicación de la presente Resolución en el Diario Oficial, para que los titulares de los registros sanitarios de los productos que contienen DONEPEZILO realicen las modificaciones dispuestas en esta resolución, sin que sea necesario someter estos cambios a la aprobación expresa de este Instituto, pero debiendo enviar la nueva versión de los folletos como notificación de incorporación de los cambios instruidos, a los Subdepartamentos Farmacovigilancia y Registro y Autorizaciones Sanitarias, haciendo referencia a esta resolución.

ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE EN EL DIARIO OFICIAL Y EN LA PÁGINA WEB DEL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE



DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:

- Subsecretaría de Salud Pública
- Subsecretaría de Redes Asistenciales
- Unidad de Farmacia del Ministerio de Salud
- Secretarías Regionales Ministeriales de Salud
- Servicios de Salud
- Colegio Médico de Chile A.G.
- Colegio de Químicos Farmacéuticos y Bioquímicos A.G.
- Servicios de Salud
- Secretarías Regionales Ministeriales de Salud
- Cámara de la Industria Farmacéutica
- ASILFA
- CANALAB
- Jefatura ANAMED
- Subdepartamento de Registro y Autorizaciones Sanitarias ANAMED
- Subdepartamento de Farmacovigilancia ANAMED
- Gestión de clientes
- GICONA
- Comunicaciones ✓



[Handwritten signature]
Transcrito Fielmente
Ministro de Fe.