Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

Ref.: UCD172/16
JRS/VVG/JMR/MRG/mms

ACTUALIZA FOLLETOS DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL Y AL PACIENTE DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE CONTIENEN MICOFENOLATO MOFETILO O ÁCIDO MICOFENOLICO E INSTRUYE EL ENVÍO DE INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD Y PLAN DE MANEJO DE RIESGOS PARA LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE CONTIENEN ESTE PRINCIPIO ACTIVO

RESOLUCIÓN EXENTA N° _____/

SANTIAGO,

3349 11.08.2016

VISTOS ESTOS ANTECEDENTES:

1. La nota informativa publicada por la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS), de fecha 23 de octubre de 2015, en la cual da a conocer nuevas recomendaciones en relación al riesgo de malformaciones congénitas y aborto espontáneo, relacionado al uso del medicamento micofenolato (mofetilo y sódico) durante el embarazo, las que enfatizan que este medicamento sólo se deberá administrar a mujeres embarazadas en caso de que no se pueda utilizar ninguna otra alternativa terapéutica disponible y que, en mujeres con capacidad de gestación, no deberá administrarse hasta que se haya descartado la existencia de un embarazo y se tenga constancia de que se están adoptando medidas anticonceptivas eficaces;

2. El comunicado de la Agencia de Medicamentos del Reino Unido, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), de fecha 15 de diciembre de 2015, en la que micofenolato mofetilo y su metabolito activo ácido micofenólico han sido asociados a un elevado nivel de serios defectos de nacimiento y a un riesgo incrementado de aborto espontáneo;

3. Las cartas enviadas por empresas farmacéuticas que comercializan micofenolato en nuestro país, identificadas con las referencias internas 10.363/15 y 3.819/16, informando de la incorporación de nuevas recomendaciones de importancia en relación al riesgo teratógeno de micofenolato mofetilo;

4. Las publicaciones científicas disponibles, en las cuales se da cuenta de casos de malformaciones congénitas probablemente inducidas por micofenolato[1,2];

1.- Mohamed-Ahmed O, Nelson-Piercy C, Bramham K, Gao H, Kurinczuk JJ, et al. (2014) Pregnancy Outcomes in Liver and Cardiothoracic Transplant Recipients: A UK National Cohort Study. PLoS ONE 9(2): e89151. doi:10.1371/journal.pone.0089151.
2.- Kim M, Rostas S, Gabardi S. Mycophenolate Fetal Toxicity and Risk Evaluation and Mitigation Strategies. American Journal of Transplantation 2013; 13: 1383–1389. doi: 10.1002/ajt.12238.

Av. Marathon 1.000, Ñuñoa, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050
Mesa Central: (56) 22575 51 01
Informaciones: (56) 22575 52 01
www.ispch.cl

5. La información disponible en la ficha técnica de los productos que contienen micofenolato, autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en las cuales se alude extensamente a los riesgos asociados al uso de este medicamento durante el embarazo;

6. La información dada a conocer en mayo del año 2008 por la Agencia de Medicamentos de los Estados Unidos, Food and Drug Administration, en relación a la existencia de reportes de niños nacidos con anomalías congénitas serias, entre ellas microtia, labio leporino y paladar hendido, luego de haber sido expuestos a micofenolato durante su gestación;

7. La falta de uniformidad en los folletos de información al profesional y al paciente de los productos farmacéuticos que contienen micofenolato o ácido micofenólico, aprobados actualmente en Chile, en lo concerniente al riesgo de que se puedan producir malformaciones serias en niños expuestos a este medicamento durante su gestación, y en lo referente a las precauciones que se debe adoptar por hombres y mujeres en edad fértil que deban someterse a tratamiento inmunosupresor que contenga este medicamento;

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 47 notificaciones que involucran a micofenolato como fármaco sospechoso, ninguna de las cuales, no obstante, corresponde a un caso de malformación congénita o aborto espontáneo;

CONSIDERANDO

1. Que micofenolato, ya sea como micofenolato mofetilo o como sal sódica, es un medicamento inmunosupresor que actúa como inhibidor no competitivo y reversible de la enzima inosina-monofosfato-deshidrogenasa (IMPDH), enzima que cataliza la conversión de inosina a guanina monofosfato, interfiriendo de este modo con la replicación del ADN, y que está aprobado en nuestro país, conjuntamente con ciclosporina y corticosteroides, para la profilaxis del rechazo agudo de órganos en pacientes que sufren un trasplante alogénico de riñón, corazón o hígado.

2. Que el tratamiento inmunosupresor es de necesidad vital en pacientes que han sido trasplantados de riñón, corazón o hígado;

3. Que, tanto el aborto espontáneo como las malformaciones neonatales serias son reacciones adversas con un gran impacto clínico, síquico y económico en los afectados;

4. Que resulta necesario advertir claramente a pacientes y prescriptores de los riesgos que representa para el feto el uso de micofenolato durante el embarazo, y que, dada la necesidad vital del uso de inmunosupresores en pacientes que han sido trasplantados de riñón, corazón o hígado, es de gran importancia adoptar medidas con el fin de que, en pacientes que requieren terapia inmunosupresora, el embarazo no se produzca;

5. Que el riesgo de que se produzca un embarazo durante el uso de micofenolato y que, por consiguiente, el niño en gestación sufra las consecuencias de la exposición a dicho medicamento, es elevado y de alto impacto sanitario, por lo cual, se hace necesario que los titulares de los respectivos registros sanitarios adopten estrategias destinadas a minimizar dicho riesgo; y

TENIENDO PRESENTE

Los artículos 96 y 97 de la ley Nº 20.724, que modifica el Código Sanitario en materia de regulación de farmacias y medicamentos; los artículos 63, 64 y 218 del Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de uso Humano, aprobado por Decreto Supremo Nº 03 de 2010 del Ministerio de Salud; el artículo 12° de la Norma General Técnica N°140 aprobada por Resolución Exenta N°381 de 20 de Junio de 2012, del Ministerio de Salud; los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 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 ÁCIDO MICOFENÓLICO, ya sea como tal o en cualquiera de sus sales, en cualquiera, 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

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento no se debe utilizar en el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo del trasplante.
Este medicamento no se debe administrar en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces.
No se debe comenzar el tratamiento con este medicamento en mujeres en edad fértil sin el resultado de una prueba de embarazo que lo descarte, con el fin de prevenir el uso accidental durante el embarazo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

En mujeres en edad fértil no se debe iniciar la terapia con micofenolato mientras no se obtenga una prueba de embarazo negativa.

Micofenolato es un potente teratógeno humano. Se han notificado abortos espontáneos (tasas de 45-49%) y malformaciones congénitas (tasas estimadas de 23-27%) después de la exposición al micofenolato durante el embarazo. Este riesgo es más elevado que el que presentan otros inmunosupresores usados en trasplante de órgano sólido (tasa notificada de 12 a 33% y 4 a 5%, respectivamente).

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos altamente efectivos desde antes de empezar la terapia con micofenolato, durante toda la terapia y por seis semanas más después de la última dosis. Debe instruirse a la paciente que consulte con su médico inmediatamente si ocurriera un embarazo.

Los hombres sexualmente activos deben usar preservativos durante el tratamiento y por 13 semanas más después de la última dosis de micofenolato. Adicionalmente, las parejas femeninas de estos pacientes deben recibir la recomendación de usar métodos anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento y por 13 semanas más después de la última dosis de micofenolato.

El uso de micofenolato durante el embarazo debe estar reservado a casos donde no exista alternativa de tratamiento disponible. Este medicamento debe ser usado en mujeres embarazadas solo si el beneficio excede el riesgo potencial para el feto.

Existen datos limitados sobre el uso de micofenolato en mujeres embarazadas. Sin embargo, se ha demostrado que existe un mayor riesgo de malformaciones congénitas asociadas al uso de micofenolato durante el embarazo. Estas anomalías pueden consistir en malformaciones del oído, que pueden ir desde hipoplasia auricular (microtia) a la ausencia completa del oído externo (anotia) casi siempre asociado a hipoplasia o atresia del canal auditivo (atresia aural) que en última instancia puede conducir a la sordera, otras anormalidades incluyen labio leporino o paladar hendido, hernia diafragmática congénita, anomalías de las extremidades distales, corazón, esófago y riñones.

El médico debe asegurarse de que las mujeres y hombres que toman micofenolato son conscientes de la necesidad de una anticoncepción eficaz y de la importancia de consultar inmediatamente con su médico si hay sospecha de embarazo. También, de que en caso de que se llegara a producir un embarazo durante el tratamiento o incluso durante algunas semanas luego de finalizada la administración del fármaco, existe un alto riesgo de perjuicio para el niño.

REACCIONES ADVERSAS

Se han reportado casos de aborto espontáneo y de malformaciones congénitas en niños nacidos de mujeres expuestas a micofenolato durante el embarazo.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PACIENTE

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se ha demostrado que existe un riesgo significativo de aborto espontáneo y de daño al feto si se utiliza este medicamento durante el embarazo. Por lo tanto, si usted está embarazada, asegúrese de que el médico le confirme que no existe una mejor opción disponible para prevenir el rechazo del trasplante.

El daño al niño en gestación suele manifestarse como malformaciones, que pueden consistir en un desarrollo anormal del oído, labio leporino o paladar hendido, entre otras. También pueden afectarse otros órganos.

Las mujeres en edad fértil deben someterse a dos pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento. La segunda debe realizarse de 8 a 10 días posterior a la primera, para asegurarse de no estar embarazadas.

Tanto hombres como mujeres deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces antes, durante y después de finalizado el tratamiento con este medicamento. Los hombres en tratamiento deben asegurarse que sus parejas usen también un método anticonceptivo. El periodo por el cual debe seguir utilizando el método anticonceptivo después de finalizado el tratamiento, es de seis semanas para mujeres que toman el medicamento, y de 13 semanas para hombres que toman el medicamento y su respectiva pareja.

REACCIONES ADVERSAS

Se han reportado casos de aborto espontáneo y de malformaciones congénitas en niños nacidos de mujeres expuestas a micofenolato durante el embarazo.

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 ÁCIDO MICOFENÓLICO, ya sea como tal o en cualquiera de sus sales, 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.

3.-INSTRÚYESE a los titulares de registros sanitarios de productos farmacéuticos que contienen ÁCIDO MICOFENÓLICO, ya sea como tal o en cualquiera de sus sales, que deberán en adelante proceder al envío de Informes Periódicos de Seguridad, los que deberán ajustarse a lo dispuesto en las Resoluciones N°108 y N°2.741 de 2013, de este Instituto. Así también, estos mismos titulares deberán presentar además un Plan de Manejo de Riesgo, el cual deberá ajustarse a lo establecido en la Resolución 3.496 de 2013, de este Instituto. La frecuencia de reporte de los Informes Periódicos de Seguridad se establecerá de acuerdo a la fecha de la primera autorización concedida a cualquier compañía farmacéutica, en cualquier país, según el esquema descrito

en la Norma Técnica N°140 sobre Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, debiendo ser enviados dentro de 90 días hábiles luego de la fecha de cierre de los datos del informe anterior; el Plan de Manejo de Riesgos debe ser sometido dentro de 60 días calendario a contar de la publicación de la presente resolución, siendo necesaria su evaluación y actualización durante todo el ciclo de vida del producto farmacéutico, a medida que se disponga de nueva información. Ambos documentos deben ser enviados al Subdepartamento Farmacovigilancia en formato digital a través del correo cenimef@ispch.cl o por oficina de partes.

4.-DÉJASE ESTABLECIDO que las obligaciones señaladas en la presente resolución serán igualmente aplicables a cualquier producto farmacéutico que contenga ÁCIDO MICOFENÓLICO, ya sea como tal o en cualquiera de sus sales, que a futuro se registre en el Instituto.

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

QF PAMELA MILLA NANJARI
JEFA DEPARTAMENTO
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

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

Transcrito Fielmente
Ministro de Fe.

Av. Marathon 1.000, Ñuñoa, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050
Mesa Central: (56) 22575 51 01
Informaciones: (56) 22575 52 01
www.ispch.cl