Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

PCS/JRS/MAG/mms

ACTUALIZA FOLLETOS DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL Y AL PACIENTE DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE CONTIENEN BIFOSFONATOS

RESOLUCIÓN EXENTA Nº _____/

SANTIAGO, 4500 13.08.2018

VISTOS ESTOS ANTECEDENTES:

1. El informe elaborado por la Sección Información de Medicamentos del Subdepartamento Farmacovigilancia de fecha 25 de julio de 2018, que revela la falta de uniformidad en los folletos de información al profesional de los productos farmacéuticos que contienen bifosfonatos, aprobados actualmente en Chile, en lo concerniente al riesgo de que con el uso de estos medicamentos se pueden producir cuadros de osteonecrosis mandibular y osteonecrosis del canal auditivo externo;

2. La nota informativa publicada por la Agencia de Medicamentos del Reino Unido (MHRA), de fecha 14 de diciembre de 2015, en la cual da a conocer que se han reportado casos de osteonecrosis del canal auditivo externo, con una muy baja frecuencia (menor a 1 de cada 10.000 pacientes) y asociada principalmente a una terapia de largo plazo (mayor a dos años);

3. Los datos provenientes del sistema de consulta de la base de datos de reportes de reacciones adversas del centro colaborador de OMS de Uppsala, Vigilyze ®, los cuales reflejan, al 26 de junio de 2018, 12.117 casos de osteonecrosis mandibular y de canal auditivo externo, asociados al uso de bifosfonatos solos o asociados;

4. Los datos registrados en la base de datos del Subdepartamento Farmacovigilancia, en la que, entre 2013 y 2017 se registran 5 casos de osteonecrosis mandibular y ningún caso de osteonecrosis del canal auditivo externo;

5. Los folletos técnicos de productos que contienen bifosfonatos en las agencias de medicamentos de Estados Unidos (FDA) y Europa (EMA), los cuales informan de la posibilidad de ocurrencia de osteonecrosis mandibular con el uso de productos farmacéuticos que contienen bifosfonatos;

6. La información sobre osteonecrosis de canal auditivo incluido en los folletos de los productos autorizados por la EMA;

7. Las publicaciones científicas disponibles, en las cuales se considera la asociación entre el uso de bifosfonatos y la osteonecrosis mandibular como un hecho bien demostrado, en tanto la asociación entre bifosfonatos y osteonecrosis de canal auditivo externo es un hecho recientemente sugerido y con muy pocos casos descritos.

CONSIDERANDO

1. Que los medicamentos pertenecientes a la clase anátomo-terapéutico-química de los bifosfonatos, solos o asociados, son medicamentos utilizados, según el caso, en el tratamiento y prevención de la osteoporosis y otros cuadros relacionados a un estado disminuido de la resorción ósea, y que, por lo tanto, son medicamentos cuyo uso es esencial en el segmento de la población que los necesita y, por lo general, el uso al que se someten es durante tiempo prolongado;

Av. Marathon 1000, Ñuñoa, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050
Mesa Central (56) 2575 51 01
Información (56) 2575 52 01
www.ispch.cl

2. Que la osteonecrosis mandibular es un cuadro que puede producir en el afectado sintomatología como dolor, movilidad dental, inflamación mucosa, eritema, ulceración, parestesia o incluso anestesia de la rama asociada del nervio trigémino, describiéndose también que puede cursar de forma asintomática;

3. Que la osteonecrosis mandibular es un cuadro que requiere tratamiento, pudiendo incluso requerir intervención quirúrgica, con los consecuentes riesgos asociados para el paciente;

4. Que resulta necesario advertir claramente a pacientes y prescriptores de la posibilidad que existe de experimentar osteonecrosis mandibular con el uso de medicamentos pertenecientes a la familia de los bifosfonatos, de modo de poder identificar oportunamente esta situación y tomar las medidas más apropiadas para el paciente;

5. Que, de la misma forma, si bien el riesgo de osteonecrosis auditiva no está documentado en la misma medida que el riesgo a nivel mandibular, los antecedentes provenientes de la literatura científica y de otras agencias regulatorias sugieren que podría haber una relación entre el uso de bifosfonatos y este cuadro, lo cual resulta conveniente advertir a los usuarios y prescriptores de estos medicamentos.

6. Que, en consecuencia, se hace necesario instruir a los titulares de registro de los medicamentos que contienen algún bifosfonato, que se aseguren de que información relativa al riesgo de osteonecrosis mandibular y osteonecrosis auditiva esté incluida en sus folletos a profesional y paciente, y que esta información cumpla con determinados estándares; 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, 64 y 219 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

ESTABLÉCESE que, los titulares de registros sanitarios de productos farmacéuticos que contienen algunos de los principios activos clasificados como BIFOSFONATOS en Chile; actualmente ÁCIDO ZOLEDRÓNICO, ALENDRONATO, IBANDRONATO, PAMIDRONATO y RISEDRONATO, 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 DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Osteonecrosis mandibular:
Se ha observado osteonecrosis de mandíbula (ONM) de forma poco frecuente (1 de cada 1.000 a 1 de cada 100 pacientes) en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización en pacientes tratados con *[Nombre del medicamento]*

Se debe retrasar el inicio del tratamiento o de un nuevo ciclo de tratamiento en pacientes con lesiones abiertas en los tejidos blandos sin cicatrizar en la boca, excepto en situaciones que supongan una urgencia medica. Se recomienda un examen dental con odontología preventiva adecuada y una valoración riesgo-beneficio individual antes del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes.

Se deben considerar los siguientes factores de riesgo al evaluar el riesgo individual de desarrollar ONM:

- Potencia del bifosfonato (mayor riesgo para los compuestos más potentes), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulada de bifosfonato.
- cáncer, condiciones co-mórbidas (p. ej. anemia, coagulopatías, infección), paciente fumador.
- Tratamientos concomitantes: quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en cabeza y cuello, corticosteroides.
- Antecedentes de enfermedad dental, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, procesos dentales invasivos (p. ej. extracciones dentales) y dentaduras postizas mal ajustadas.

Se debe recomendar a todos los pacientes que mantengan una buena higiene bucal, que se sometan a chequeos dentales rutinarios y que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma bucal, tales como, movilidad dental, dolor o hinchazón, o dificultad en la curación de las úlceras o secreción durante el tratamiento con *[Nombre del medicamento]*. Durante el tratamiento, se deben realizar los procedimientos dentales invasivos sólo después de una valoración cuidadosa y se debe evitar realizarlos próximo a la administración de *[Nombre del medicamento]*. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen ONM durante la terapia con bifosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de ONM en pacientes que precisen procesos dentales.

Se debe establecer el plan de manejo de los pacientes que desarrollan ONM en estrecha colaboración entre el médico y un dentista o cirujano oral con experiencia en ONM. Siempre que sea posible, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con ácido zoledrónico hasta que esta situación se resuelva y se mitiguen los factores de riesgo que contribuyen a ella.

Osteonecrosis del canal auditivo externo:
Se han notificado casos de osteonecrosis del canal auditivo externo con el uso de bifosfonatos, principalmente asociados con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del canal auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del canal auditivo externo en pacientes que reciben bifosfonatos y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

REACCIONES ADVERSAS

Osteonecrosis de la mandíbula (efecto de clase del grupo de los bifosfonatos), frecuencia rara.
Se han descrito casos de osteonecrosis de la mandíbula predominantemente en pacientes con cáncer tratados con medicamentos que inhiben la resorción ósea, como *[Nombre del medicamento]*. Muchos de estos pacientes también recibían tratamiento con quimioterapia y corticosteroides y presentaron signos de infección local, incluyendo osteomielitis. La mayoría de los informes hacen referencia a pacientes con cáncer tras una extracción dentaria u otras cirugías dentales.

Osteonecrosis de la mandíbula (efecto de clase del grupo de los bifosfonatos), frecuencia muy rara.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar *[Nombre del medicamento]*.

- Si tiene o ha tenido dolor, hinchazón o entumecimiento de la mandíbula; sensación de pesadez en la mandíbula o se le ha aflojado un diente, su médico podría recomendarle realizar una revisión odontológica antes de comenzar el tratamiento con *[Nombre del medicamento]*.
- Si está recibiendo tratamiento odontológico o va a someterse a una intervención odontológica, informe a su dentista de que está recibiendo tratamiento con *[Nombre del medicamento]* e informe a su médico acerca de su tratamiento odontológico.
- Mientras esté recibiendo tratamiento con *[Nombre del medicamento]*, debe mantener una buena higiene bucal (incluido el cepillado habitual de los dientes) y acudir a revisiones odontológicas periódicas.

Póngase en contacto de inmediato con su médico y su dentista si experimenta algún problema bucal o dental, como un diente suelto, dolor o hinchazón, llagas que no curan o supuraciones, ya que podrían ser signos de osteonecrosis de la mandíbula.

- Los pacientes que reciben quimioterapia y/o radioterapia, toman esteroides, se están sometiendo a intervenciones odontológicas, no reciben cuidados dentales habituales, padecen una enfermedad gingival, son fumadores o recibieron tratamiento con un bifosfonato (utilizado para tratar o prevenir los trastornos óseos) pueden tener un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula

Si presenta dolor alrededor del conducto auditivo externo, consulte a su médico, ya que pueden ser síntomas de un trastorno óseo en esa zona denominado osteonecrosis (daño del tejido óseo debido a la falta de irrigación sanguínea del hueso).

REACCIONES ADVERSAS

Poco frecuentes (que pueden afectar a una proporción menor a 1 de cada 1.000 personas):

- Dolor en la boca, y/o la mandíbula, hinchazón o llagas dentro de la boca, entumecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula, o desprendimiento de un diente. Estos podrían ser signos de daño en los huesos de la mandíbula generalmente asociados con retraso en la cicatrización e infección, a menudo después de una extracción dental. Contacte a su médico y dentista si usted experimenta estos síntomas.

Muy raras (que pueden afectar a una proporción menor a 1 de cada 10.000 personas):

- Consulte a su médico si usted tiene dolor de oído, éste le supura o sufre una infección en esta zona. Estos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído. Puede ayudar si anota lo que experimentó, cuándo comenzó y cuánto tiempo duró.

1. **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 ZOLEDRÓNICO, ALENDRONATO, IBANDRONATO, PAMIDRONATO o RISEDRONATO, ya sea como tales 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.

2. **DÉJASE ESTABLECIDO** que las obligaciones señaladas en la presente resolución serán igualmente aplicables a cualquier producto farmacéutico que contenga algún principio activo clasificado como BIFOSFONATO, 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.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
JEFE

QF. ISABEL SÁNCHEZ CEREZZO
JEFA DEPARTAMENTO
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
MINISTRO DE FE

Ref.: UCD179/18

Transcrito Fielmente
Ministro de Fe.

DISTRIBUCIÓN:

- Subsecretaria de Salud Pública
- Subsecretaria 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
- Dirección ISP
- Subdepartamento de Registro y Autorizaciones Sanitarias ANAMED
- Subdepartamento de Fiscalización ANAMED
- Subdepartamento de Farmacovigilancia ANAMED
- Gestión de clientes
- Oficina de Partes
- GICONA
- Comunicaciones