



RESOLUCION EXENTA:

INSTRUYE ACTUALIZAR FOLLETOS DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL Y AL PACIENTE PARA LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE CONTIENEN CEFALOSPORINAS EN SU COMPOSICIÓN

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS ID1109452

VISTOS estos antecedentes; la Orientación Técnica para el uso de antibióticos en infecciones comunitarias de manejo ambulatorio del Ministerio de Salud del año 2021; el artículo científico "*Risk of neurotoxicity with cephalosporins*" de la revista *Prescriber Update*, volumen 44, issue 1, publicado el 2 de marzo de 2023 por la Autoridad de Seguridad de Medicamentos y Dispositivos Médicos de Nueva Zelanda (MEDSAFE); el comunicado "*Summary Safety Review - Cephalosporins - Assessing the Potential Risk of Seizures*" de la Agencia canadiense de medicamentos, *Health Canada*, de fecha 23 de enero de 2023; el documento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de México, "Aviso de Riesgo. Sobre el uso de Cefalosporinas" de fecha 7 de septiembre de 2023; la nota informativa de farmacovigilancia "ISP refuerza advertencia sobre el riesgo de convulsiones y otras reacciones del sistema nervioso central, con el uso de antibióticos de la familia de las cefalosporinas", del 27 de mayo de 2024, publicada por el Instituto de Salud Pública; el Informe Técnico de Seguridad N°23-009 elaborado por la Sección Información de Medicamentos del Subdepartamento Farmacovigilancia; y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que, el Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley N° 2.763, de 1979, y de las leyes N° 18.933 y N° 18.469, establece, en su artículo 59, que es función de este Instituto ejercer las actividades relativas al control de calidad de medicamentos, alimentos de uso médico y demás productos sujetos a control sanitario.

A su turno, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 96 del Código Sanitario, el Instituto de Salud Pública de Chile es la autoridad encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos, de los establecimientos del área y de fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones que sobre esta materia se contienen en el citado Código y sus reglamentos.

SEGUNDO: Que, en particular, el artículo 63 del Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud, dispone que "*Por resolución fundada del Instituto, de oficio o a petición del titular, podrán modificarse algunas de las menciones contenidas en la resolución del registro sanitario de una especialidad farmacéutica*".

A su turno, el artículo 64 del mismo reglamento estatuye que "*El Instituto podrá exigir, mediante resolución fundada, realizar o exigir que dentro de un plazo definido se realicen las modificaciones del registro que sean necesarias para garantizar la calidad, seguridad y eficacia en el uso de una o varias especialidades farmacéuticas, cuando mediante antecedentes científicos emanados de la Organización Mundial de la Salud, de organismos o entidades nacionales, internacionales o extranjeras o de su propia investigación, se forme la convicción que alguna de las condiciones de uso autorizadas presenta un riesgo en su seguridad y eficacia*".



Este documento ha sido firmado electrónicamente de acuerdo con la ley N° 19.799.

Para verificar la integridad y autenticidad de este documento ingrese al siguiente link:

<https://doc.digital.gob.cl/validador/CHYC3S-846>

Por su parte, el artículo 71 del mismo Decreto dispone -en su parte pertinente- que "el titular de registro sanitario es el responsable final de la seguridad y eficacia del medicamento. Sin perjuicio de las obligaciones específicas establecidas en atención a la naturaleza de cada especialidad farmacéutica, todo titular de registro sanitario estará obligado a: 5) Mantener actualizado el registro sanitario, con arreglo al estado de la ciencia y la técnica, especialmente en relación con los métodos de control de calidad, así como a la seguridad y la eficacia de la especialidad farmacéutica".

TERCERO: Que, las cefalosporinas son antibióticos betalactámicos extensamente utilizados para tratar una amplia gama de infecciones causadas por bacterias grampositivas y gramnegativas, tales como infecciones de la piel, de los huesos, del tracto respiratorio, del tracto urinario y meningitis, entre otras.

De acuerdo con la "Orientación Técnica para el uso de antibióticos en infecciones comunitarias de manejo ambulatorio" del Ministerio de Salud, dependiendo de la generación a la cual pertenece una cefalosporina, puede pertenecer a los diferentes grupos de la clasificación AWaRe de antimicrobianos, existiendo así cefalosporinas en el grupo Acceso, Vigilancia y Reserva.

CUARTO: Que, la Autoridad de Seguridad de Medicamentos y Dispositivos Médicos de Nueva Zelanda, MEDSAFE, a través de su revista científica *Prescriber Update* 44(1): 2-4, publicó el 2 de marzo de 2023 el artículo "*Risk of neurotoxicity with cephalosporins*", en el cual se realizó una revisión de la información sobre la neurotoxicidad inducida por cefalosporinas. Al 31 de octubre de 2022, el Centro de Vigilancia de Reacciones Adversas (CARM) de ese país había recibido varias notificaciones que [potencialmente describen neurotoxicidad inducida por cefalosporinas, incluyendo casos de convulsiones, mioclonías, confusión, encefalopatía, agitación, alucinaciones y delirio. En la reunión de diciembre de 2022, el comité de reacciones adversas a medicamentos de dicho país recomendó que los profesionales sanitarios consideren la neurotoxicidad inducida por cefalosporinas en pacientes con factores de riesgo (grupos de edad avanzada, insuficiencia renal, trastornos subyacentes del sistema nervioso central y administración intravenosa) en caso que se presente una afección neurológica inexplicable de nueva aparición, siendo apropiado, en esos casos, retirar el medicamento.

QUINTO: Que, la agencia canadiense de medicamentos, *Health Canada*, realizó un comunicado en su sitio web, con fecha de emisión 23 de enero de 2023, en el cual se expone una revisión de seguridad sobre cefalosporinas, realizada a partir de búsquedas en la base de datos *Canada Vigilance*, en bases de datos internacionales, así como en literatura médica y científica, reuniendo 84 casos (7 canadienses y 77 internacionales) de convulsiones en pacientes que tomaban cefalosporinas. De los 84 casos, 13 estaban probablemente relacionados con el uso de cefalosporinas; 72 posiblemente relacionados y 3 probablemente no relacionados, mientras que 6 de ellos no pudieron ser evaluados. Como conclusión, se indica que puede existir una relación entre el uso de estos antibióticos y el riesgo de convulsiones.

En el momento de la revisión de seguridad, el riesgo de convulsiones ya estaba incluido en la monografía canadiense del producto de algunas cefalosporinas; *Health Canada* señaló que trabajaría con los fabricantes para actualizar las monografías de las cefalosporinas que aún no incluyen este riesgo.

SEXTO: Que, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de México, COFEPRIS, a través del Comunicado de prensa 106/2023 del 03 de octubre de 2023, informó sobre la evaluación realizada por la Dirección Ejecutiva de la Farmacopea y Farmacovigilancia con respecto a la seguridad de medicamentos que contienen cefalosporinas. Durante el análisis documental llevado a cabo a este grupo de medicamentos, se detectó que, en algunos casos, pueden provocar convulsiones (generalmente reversibles y que cesan al suspender el uso del medicamento), confusiones y alteraciones leves en el SNC. Ante estos hallazgos, COFEPRIS ha solicitado a los titulares de los diferentes registros sanitarios de medicamentos que contengan cefalosporinas, modificar la información para prescribir, para incluir la leyenda sobre la posible presencia de convulsiones, principalmente en pacientes que cursan con falla renal o con problemas preexistentes del SNC, y la necesidad de ajuste de dosis en pacientes con falla renal en los que se informe convulsiones, confusiones y alteraciones leves del SNC.



SÉPTIMO: Que, el Instituto de Salud Pública publicó la nota informativa de farmacovigilancia denominada "ISP refuerza advertencia sobre el riesgo de convulsiones y otras reacciones del sistema nervioso central, con el uso de antibióticos de la familia de las cefalosporinas", del 27 de mayo de 2024, en la cual se resume la revisión de información de seguridad realizada por este Instituto, señalando que el riesgo de convulsiones no se encuentra descrito en todos los folletos de información al profesional y al paciente de los registros vigentes de cefalosporinas, y que la Base Datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia, registra, en el periodo enero 2020 a marzo 2024, 652 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a cefalosporinas, 18 de ellas de ellas relacionadas con efectos neurotóxicos, entre los que destacan mioclonía, convulsiones, epilepsia y estado confusional

OCTAVO: Que, en nuestro país, a la fecha, existen alrededor de 80 registros sanitarios vigentes (incluidos aquellos con suspensión voluntaria de distribución), que contienen como principio activo alguna cefalosporina.

Habiéndose revisado por el Instituto, una muestra de los folletos de información al profesional y al paciente actualizados o registrados con fecha posterior a la publicación de la alerta, ha sido posible concluir que el 80% de ellos no reflejan los nuevos riesgos identificados.

NOVENO: Que, el Informe Técnico de Seguridad N°23-009 elaborado por la Sección Información de Medicamentos del Subdepartamento Farmacovigilancia determina en sus conclusiones que las cefalosporinas son una causa importante de trastornos del Sistema Nervioso Central inducidos por fármacos, y que, además, se debe considerar que la insuficiencia renal es un factor de riesgo de neurotoxicidad, especialmente si no se ajustan las dosis; para manejar estos riesgos, se propone la publicación de esta información en una nota informativa y emitir una resolución de modificación de folletos de información para describir y advertir adecuadamente este riesgo a los profesionales de la salud y a los pacientes que los utilizan.

DÉCIMO: Que, los folletos de información son esenciales para proveer a sus usuarios (paciente o profesional) las instrucciones necesarias para establecer el tratamiento eficaz y seguro del producto, describiendo—entre otras cosas—los peligros que el producto puede envolver, las especiales circunstancias en que puede resultar peligroso o la existencia de reacciones adversas. En este escenario, el D.S. 3 de 2010 del Ministerio de Salud, establece la existencia de los folletos como una condición de comercialización de un medicamento.

UNDÉCIMO: Que, debido a las consideraciones latamente explicadas, resulta necesario mandar a los titulares de registros sanitarios de los productos farmacéuticos que contienen cefalosporinas en su composición, a modificar sus folletos en los términos que se dispondrá en lo resolutivo del presente instrumento.

TENIENDO PRESENTE las disposiciones de los artículos 96° y 97° del Código Sanitario; los artículos 63°, 64°, 71°, 218°, 219° y 220° del 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 la Resolución 36, de 2024, de la Contraloría General de la República, y las facultades que me confiere el Decreto Exento N° 23, de 2024, del Ministerio de Salud, dicto la presente resolución:

RESOLUCIÓN

1. ESTABLÉCESE que los titulares de registros sanitarios de los productos farmacéuticos que contienen cefalosporinas en su composición deberán incluir en los folletos de información al profesional y al paciente, la información que, en cada caso, se indica a continuación:



FOLLETOS DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL Y AL PACIENTE:*Precauciones y advertencias*

- Neurotoxicidad
- Se han notificado casos de neurotoxicidad con **(nombre de la cefalosporina o denominación del producto)**. Los síntomas incluyen encefalopatía, convulsiones y/o mioclonías.
- Los factores de riesgo incluyen edad avanzada, insuficiencia renal y/o trastornos del sistema nervioso central y administración intravenosa.
- Se debe considerar la administración de **(nombre de la cefalosporina o denominación del producto)** como una posible causa de neurotoxicidad en pacientes con estos factores de riesgo y/o una afección neurológica inexplicable de nueva aparición.

Reacciones adversas:

- Neurotoxicidad: encefalopatía (confusión, cambios de comportamiento, pérdida de memoria), convulsiones y/o mioclonías (contracciones breves y bruscas de un músculo o un grupo de músculos). Frecuencia rara (puede afectar a un máximo de 1 de cada 1000 personas).

2. DETERMÍNASE que los titulares de los registros sanitarios de los productos farmacéuticos que se clasifiquen como cefalosporinas, deberán, en caso de que sus folletos no cumplan con lo instruido en el punto anterior, someter a la aprobación de este Instituto, la modificación de los folletos de información al profesional y al paciente que incluyan los aspectos señalados anteriormente, en un plazo que no exceda de 90 días hábiles, contados desde la fecha de publicación de esta resolución.

3. ESTABLÉCESE que todo registro sanitario de producto farmacéutico que contenga cefalosporinas en su composición que se conceda o sea solicitado con posterioridad a la publicación de la presente resolución deberá cumplir con las exigencias establecidas en ésta.

ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE en el sitio web institucional www.ispch.cl, y un extracto en el Diario Oficial.

