

136/CNFV/DFV/DNFD

Panamá, 17 de noviembre de 2015

Para: **Profesionales sanitarios**



De: **MAGISTRA JENNY E. VERGARA**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas
DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

REITERANDO EL RIESGO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y ABORTO ESPONTÁNEO ASOCIADOS A MICOFENOLATO MOFETILO Y MICOFENOLATO SÓDICO

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

Tanto el micofenolato mofetilo como el micofenolato sódico son profármacos que tras ser administrados se absorben rápida y completamente transformándose en su forma farmacológica activa, el ácido micofenólico, dotado de potentes efectos citostáticos sobre los linfocitos T y B. En combinación con ciclosporina y corticosteroides, el micofenolato sódico está indicado para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a trasplante renal alogénico, y el micofenolato mofetilo para la profilaxis del rechazo agudo de este mismo trasplante así como del cardíaco y del hepático¹.

La Agencia de Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), con el objetivo de reforzar la información de seguridad publicada en cuanto al riesgo de malformaciones congénitas y abortos espontáneos asociados a micofenolato mofetilo y micofenolato sódico, publicó una nueva actualización de seguridad en relación con estos riesgos¹.

Tras la revisión de todos los datos disponibles sobre el riesgo de malformaciones congénitas asociadas a la administración de micofenolato mofetilo y micofenolato sódico, se ha identificado lo siguiente¹:

- ❖ Se confirma el potente efecto teratogénico del micofenolato mofetilo y micofenolato sódico en humanos. En caso de exposición durante el embarazo, se incrementa tanto el riesgo de malformaciones congénitas como de aborto espontáneo¹.
- ❖ La incidencia de malformaciones congénitas se estima en un 23 a 27% de los recién nacidos vivos de mujeres expuestas a micofenolato mofetilo frente al 4 a 5% en mujeres tratadas durante el embarazo con otros inmunosupresores¹.
- ❖ Las malformaciones más frecuentemente identificadas han sido las siguientes: faciales (labio leporino, paladar hendido, micrognatia, hipertelorismo); oculares (coloboma); óticas (atresia del conducto auditivo externo); traqueo-esofágicas (atresia de esófago); digitales (polidactilia, sindactilia); renales; cardíacas (defectos de los septos auriculares y ventriculares) y del sistema nervioso (espina bífida)¹.
- ❖ Se han notificado casos de abortos espontáneos en un 45 a 49% de mujeres embarazadas expuestas a micofenolato mofetilo, comparado con la tasa notificada entre el 12 y 33% en pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos a micofenolato¹.

En base a ello, la AEMPS establece las siguientes recomendaciones:

- ❖ En mujeres embarazadas, el micofenolato de mofetilo y micofenolato sódico sólo se administrarán en caso de que no se pueda utilizar ninguna otra alternativa terapéutica disponible¹.
- ❖ Antes de administrar micofenolato mofetilo o micofenolato sódico, a mujeres con capacidad de gestación se deberá:
 - Descartar la existencia de un embarazo. Se recomienda realizar dos pruebas analíticas (sangre u orina) separadas entre sí por un plazo de 8-10 días¹.
 - Constatar que la mujer está adoptando medidas anticonceptivas eficaces, recomendándole utilizar simultáneamente dos métodos complementarios durante todo el tratamiento y hasta 6 semanas después de haberlo finalizado¹.
- ❖ A los varones se les explicará, que durante el tratamiento y hasta 90 días después de que éste haya finalizado deberá utilizar preservativo en sus relaciones sexuales. Asimismo se recomienda que sus parejas adopten medidas anticonceptivas eficaces durante este mismo período¹.

Situación en Panamá:

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados diez productos farmacéuticos que contienen micofenolato mofetilo como principio activo y dos en trámite. Con micofenolato sódico sólo se encuentra registrado un producto (Cuadro N°1).

Cuadro N°1. Medicamentos registrados y en trámite con los principios activos micofenolato mofetilo y micofenolato sódico

Nombre comercial	Registro Sanitario	Fabricante
Cellcept 250 mg cápsulas ¹	61175 (Exp. 30/12/2015)	Roche S. P. A., de Italia; Titular: F. hoffmann-La Roche, S. A. de Suiza
Micofenolato de mofetilo 250 mg Sandoz cápsulas ¹	77341 (Exp. 25/03/2016)	Sandoz Private Limited, de India; titular: Sandoz GMBH de Austria
Micofenolato de mofetilo 500 mg Sandoz/Tabletas con película ¹	76397 (Exp. 10/12/2015)	Sandoz Private Limited, de India; titular: Sandoz GMBH de Austria
Micofenolato de mofetilo 250 mg cápsulas ¹	79139 (Exp. 09/09/2016)	Panacea Biotec LTD., de India
Micofenolato de mofetilo generis 250 mg cápsulas ¹	79455 (Exp. 12/10/2016)	Intas Pharmaceuticals LTD., de India; Titular: Generis Farmacéutica, S. A. de Portugal
Micofenolato mofetilo 250 mg comprimidos recubiertos ¹	81983 (Exp. 31/07/2017)	Laboratorios Recalcine, S. A., de Chile
Micofenolato mofetilo 500 mg comprimidos recubiertos ¹	81984 (Exp. 31/08/2017)	Laboratorios Recalcine, S. A., de Chile
Micofenolato mofetilo Maxihealth 250 (250 mg) cápsulas ¹	83162 (Exp. 12/12/2017)	Aurochem Pharmaceuticals (India) PVT. LTD., de India
Micofenolato mofetilo 0.25 g cápsulas ¹	87526 (Exp. 04/07/2019)	Zhejiang Hisun Pharmaceuticl Co., LTD, de China
Micofenolato mofetilo Normon 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG ¹	85851 (Exp. 14/11/2018)	Laboratorios Normon, S. A., de España
Renodapt 500 mg tabletas ¹	Trámite	Bicon LTD., de India
Profiren 500 (500mg) comprimidos recubiertos ¹	Trámite	EMS S. A., de Brasil; Titular: Laboratorio Libra S. A. de Uruguay
Myfortic 360 mg comprimidos gastroresistentes con cubierta pelicular ²	57523 (Exp. 28/08/2018)	Novartis Pharma Stein AG., de Suiza; Titular: Novartis Pharma AG de Suiza

¹Productos registrados o en trámite con micofenolato mofetilo; ² Productos registrados con micofenolato sódico.

Fuente: Base de datos del Departamento de Registro Sanitario y otros Productos para la Salud Humana. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. 17/11/2015.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia recibió un caso de una paciente femenina de 27 años de edad que inició en fecha desconocida tratamiento con micofenolato mofetilo 750 mg por un transplante que tuvo hace tres años. Mientras la paciente estaba recibiendo este tratamiento quedó embarazada. El embarazo fue confirmado mediante un examen de sangre realizado el 14 de mayo de 2014. Cuando la paciente tenía 4 semanas de embarazo, presentó un aborto espontáneo.

Acciones a ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas

- ❖ Solicitar a los laboratorios fabricantes de los productos que contienen micofenolato (mofetilo o sódico) como principio activo, la inclusión de esta información de seguridad en las monografías e insertos.
- ❖ Comunicar este riesgo a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>).

Recomendaciones para los profesionales de la salud:

- ❖ **En mujeres embarazadas, el micofenolato de mofetilo y micofenolato sódico sólo se administrarán en caso que no se pueda utilizar ninguna otra alternativa terapéutica disponible.**^{1,2}
- ❖ **Antes de comenzar tratamiento con micofenolato, a las mujeres con capacidad de gestación se les debe realizar una prueba de embarazo para descartar la exposición accidental del embrión al fármaco. Se recomienda realizar dos pruebas, en suero o en orina, con una sensibilidad de al menos 25 mUI/mL. La segunda de estas pruebas debe realizarse, 8-10 días después de la primera, e independientemente antes de empezar el tratamiento**^{1,2}.
- ❖ **Las pruebas de embarazo se repetirán cada vez que esté clínicamente indicado (después de que se informe de alguna interrupción en la anticoncepción). Los resultados se analizarán con la paciente. Debe indicarse a las mujeres que en caso de que queden embarazadas no interrumpan el tratamiento y se ponga en contacto inmediatamente con su médico**¹.
- ❖ **Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar simultáneamente dos métodos eficaces de anticoncepción desde antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo, y durante seis semanas después de haberlo finalizado**^{1,2}.
- ❖ **En varones sexualmente activos (incluidos aquellos sometidos a vasectomía) se recomienda el uso de preservativos mientras se encuentre en tratamiento y al menos durante 90 días después de interrumpir el mismo. Adicionalmente, se recomienda que las parejas femeninas de los pacientes varones tratados con micofenolato utilicen anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y durante un total de 90 días a contar desde la última dosis del medicamento**^{1,2}.

- ❖ **Ningún paciente deberá donar sangre durante el tratamiento ni al menos durante las seis semanas siguientes a la interrupción del mismo. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento, ni durante los 90 días siguientes a su interrupción².**
- ❖ **El médico deberá asegurarse que todos los pacientes (hombres y mujeres) que se encuentren en tratamiento con micofenolato comprenden el riesgo de teratogenia y la necesidad, por un lado, de llevar a cabo una anticoncepción eficaz y por otro, de consultar inmediatamente con su médico si hay posibilidad de embarazo².**
- ❖ **Consulte en la página web del Ministerio de Salud, las siguientes resoluciones y notas de seguridad de medicamentos:**
 - **Alerta de Junio de 2008, titulada: “MMF y MPA incrementa el riesgo de aborto espontáneo en el primer trimestre y puede causar malformaciones congénitas en la descendencia de las mujeres que sean tratadas durante el embarazo”.**
 - **Resolución N° 81 de 19 de marzo de 2009, referente a la utilización de un formulario de consentimiento informado para las pacientes que utilicen productos comerciales que contengan los principios activos talidomida, isotretinoína, lenalidomida, micofenolato mofetilo y ácido micofenólico.**
 - **Nota 0770/CNFV/DNFD de 9 de julio de 2014, titulada: “Reiterando las advertencias durante el embarazo con el micofenolato de mofetilo (MMF) y ácido micofenólico (MPA)”.**
- ❖ **Reporte las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Telefax: 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa.**

Además de lo anterior, el Laboratorio Roché con el objetivo de reforzar esta información de seguridad, ha solicitado la adición de las siguientes contraindicaciones:

- ❖ No se debe administrar micofenolato a mujeres embarazadas a menos que no haya disponible alternativa terapéutica adecuada para prevenir el rechazo del trasplante².
- ❖ En mujeres con capacidad de gestación no debe administrarse micofenolato a menos que se utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces².
- ❖ No debe iniciarse tratamiento con micofenolato en mujeres con capacidad de gestación, sin haber realizado una prueba de embarazo en la que se haya obtenido resultado negativo².

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales sanitarios y pacientes.

Fuentes Bibliográficas:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), España [en línea] <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_09-Micofenolato_y_micofenolato_sodico.htm> [Consulta: 17/11/2015].
2. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios titulada "Micofenolato: riesgo grave de teratogenicidad, nuevas recomendaciones sobre prevención de embarazo. 10 de noviembre de 2015.

-----última línea-----

MD

“SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS”

APARTADO POSTAL 06812; PANAMÁ 0618, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/9162 y Facsimil: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa