



Nº 8460 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 14 de 07 del 2009

VISTO: el MEMORANDO Nº 311-2008-DIGEMID-DAUM-FCEPI y FCVG-MINSA que adjunta el INFORME TECNICO DE SEGURIDAD Nº 043-2008 sobre **MICOFENOLATO DE MOFETILO y ACIDO MICOFENOLICO**; y MEMORANDO Nº 628-2008-DIGEMID-DAUM-FCEPI y FCVG-MINSA

CONSIDERANDO:

Que, el 11 de enero del 2008 la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos de DIGEMID, recibió una carta del Laboratorio Roche, mediante la cual informaron que en septiembre de 2007, F. Hoffmann - La Roche envió a todas las Autoridades de Salud Globales, una revisión de seguridad de todos los casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (PML por sus siglas en inglés) reportados con Micofenolato de Mofetilo (MMF) en la base de datos de seguridad de la empresa. Asimismo informan sobre una carta emitida por el laboratorio y dirigida a los profesionales médicos de la Comunidad Europea, a través de la cual les remiten información actualizada sobre casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (PML por sus siglas en inglés) reportados con Micofenolato de Mofetilo (CellCept ®) basados en datos de seguridad de la compañía;

Que, el Micofenolato de mofetilo es un agente inmunosupresor, que se utiliza como profilaxis para evitar el rechazo en pacientes que han sido transplantados de corazón, riñón o hígado;

Que, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva es un desorden raro que afecta al sistema nervioso central. Cuando ocurre, generalmente se presenta en pacientes con el sistema inmune suprimido por alguna enfermedad o por medicamentos. Se produce cuando se activa el polyomavirus, también conocido como el virus JC y se encuentra en la mayoría de los adultos pero no causa síntomas. No se sabe cómo o porqué se activa este virus. Una vez que el virus es activado, el virus ataca las células formadoras de mielina, (capa protectora de las células nerviosas);

Que, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva pueden incluir signos y síntomas neurológicos localizados como cambios en la visión, pérdida de coordinación, torpeza, pérdida de memoria, dificultad al hablar o del entendimiento y debilidad en las piernas. Muchos pacientes que desarrollan Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva mueren. Los pacientes que sobreviven pueden tener secuelas permanentes debido al daño irreversible del nervio;

Que, la FDA el 16 de abril de 2008 publica una Comunicación sobre una revisión de seguridad en curso del Micofenolato de Mofetilo y Ácido micofenólico (CellCept ®y Myfortic® respectivamente). Se trata del análisis actual de datos disponibles de la FDA referentes a estas drogas y la posible asociación de





R.D. N°

8460

SS/DIGEMID/DAS/ERPF

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. Pero la FDA no ha concluido su investigación sobre una posible relación causal entre el principio activo y el problema de seguridad surgido, tampoco significa que la FDA sugiera a los profesionales de la salud, que dejen de prescribir estos productos. Aún no se emiten las conclusiones, por lo tanto no pueden efectuarse medidas regulatorias al respecto, pero en cuanto se concluya con la investigación la FDA actualizará la información pertinente;

Que, el 8 de noviembre de 2007, el fabricante de CellCept Roche, sometió a evaluación los casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva en los pacientes que han recibido CellCept y otras medicinas inmunosupresivas. Roche también incluyó recomendaciones sobre Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva a la información del inserto de CellCept;

Que, la empresa Roche tiene reportes de casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva en pacientes receptores de trasplante con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), un desorden autoinmune que a veces se trata con CellCept; sin embargo, CellCept y Myfortic no están aprobados para tratar LES o desórdenes autoinmunes similares;

Que, el 14 de marzo de 2008, Roche a solicitud de la autoridad regulatoria emitió una carta a los profesionales médicos de los EE.UU., sobre Micofenolato de Mofetilo y los reportes de casos de PML, similar a la presentada en febrero de 2008 en la Comunidad Europea;

Que, la FDA está revisando todos los datos, incluyendo los informes postcomercialización recibidos de PML en pacientes que tomaron CellCept, y la propuesta de la información para los cambios en el inserto de CellCept en los EE.UU.;

Que, mientras tanto la FDA dice: "Hasta que haya más información disponible, los pacientes y los profesionales de la salud deberían conocer esta posibilidad de PML durante la terapia con CellCept y Myfortic". Por lo que ha solicitado también a la empresa Novartis que fabrica Myfortic actualice su inserto;

Que, la AEMPS en la ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos (fecha de revisión 14 de febrero de 2006), en la sección 4.8 de Reacciones Adversas dice:

"Los siguientes efectos adversos incluyen las reacciones adversas ocurridas durante la experiencia posterior a la comercialización:

Los tipos de reacciones adversas notificadas tras la comercialización de CellCept, son similares a las observadas en los ensayos controlados en trasplante renal, cardíaco y hepático. A continuación, se describen reacciones adversas adicionales, notificadas tras la comercialización, con las frecuencias correspondientes, si se conocen, dentro de paréntesis.

Aparato digestivo: colitis (incluye colitis por citomegalovirus), ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pancreatitis, ($\geq 1/100$, $< 1/10$), y atrofia de las vellosidades intestinales.

Alteraciones relacionadas con la inmunosupresión: infecciones graves con riesgo para la vida como meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección micobacteriana atípica. **En pacientes tratados con Cellcept se han**





R.D. N° 8460 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

notificado casos, alguno de ellos mortales, de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). En general, los casos notificados presentaban factores de riesgo para la LMP, como tratamiento inmunosupresor y función inmune deteriorada.

Se ha comunicado agranulocitosis ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) y neutropenia, por lo que se aconseja monitorizar regularmente a los pacientes en tratamiento con CellCept (ver sección 4.4). Se han notificado casos de anemia aplásica y depresión de médula ósea en pacientes tratados con CellCept, algunos de los cuales han provocado la muerte.

Hipersensibilidad: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y reacción anafiláctica";

Que, la EMEA el 5 de febrero de 2008 publica el Reporte EMEA/37124/2008 sobre la Reunión Plenaria del Comité de Productos Medicinales de Uso Humano (CHMP por sus siglas en inglés) realizada en enero de 2008 en la que:

El CHMP recomienda la inclusión de una advertencia en la información de prescripción para CellCept (Micofenolato de Mofetilo) relacionada a reporte de casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (PML por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con CellCept, Los médicos deben considerar PML en el diagnóstico diferencial de los pacientes que manifiestan síntomas neurológicos;

Que, en el inserto revisado y aprobado por la EMEA el 28 de febrero de 2008, en la sección 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo, ya aparece la siguiente información: "En pacientes tratados con Cellcept se han notificado casos, alguno de ellos mortales, de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (PML). En general, los casos notificados presentaban factores de riesgo para la PML, como tratamiento inmunosupresor y función inmune deteriorada. En pacientes inmunodeprimidos que presenten síntomas neurológicos, los clínicos deben tener en cuenta la PML a la hora de realizar un diagnóstico diferencial, y estaría indicado desde un punto de vista clínico, realizar una consulta con el neurólogo.

En los pacientes que desarrollen PML, se debe considerar reducir la inmunosupresión total. Sin embargo, en pacientes trasplantados, reducir la inmunosupresión puede suponer un riesgo de rechazo del injerto;

Que, la Constitución Política del Perú y la Ley General de Salud establecen que toda persona tiene derecho a la vida y a la protección de la salud; esto con la finalidad de evitar eventos serios o graves en nuestra población;

Estando a lo informado por la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos de ésta Institución;

Con la visación del Equipo de Registro de Productos Farmacéuticos y el Área Legal de la Dirección de Autorizaciones Sanitarias; y,

De conformidad con lo dispuesto en el Decreto Supremo N° 013-2002-SA, Decreto Supremo N° 023-2005-SA, Ley N° 27657 Ley del Ministerio de Salud, Ley N° 26842 Ley General de Salud y Constitución Política del Perú;





R.D. N° 8460 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

SE RESUELVE:

Artículo 1º.- Disponer que todos los Titulares de los Registros Sanitarios de los medicamentos registrados vigentes con **MICOFENOLATO MOFETILO y ACIDO MICOFENOLICO** deben modificar los insertos según los ítems siguientes:

ADVERTENCIAS:

- La inmunosupresión puede incrementar la susceptibilidad a infecciones y al posible desarrollo de linfoma y otras enfermedades malignas, principalmente en la piel. Solamente los médicos experimentados en el tratamiento y manejo inmunosupresivo en pacientes a los que se les realiza trasplante renal, cardíaco o hepático deben utilizar MICOFENOLATO MOFETILO y ACIDO MICOFENOLICO. Los pacientes que reciben este medicamento deben ser manejados con personal idóneo e instalaciones equipadas y proveídas con laboratorio adecuado y los recursos médicos de apoyo. El médico responsable de la terapia de mantenimiento debe tener conocimiento completo de toda la información para él y el paciente. Los pacientes femeninos en edad reproductiva deben utilizar contracepción segura. El uso de CellCept durante embarazo se asocia al riesgo creciente de la pérdida del embarazo y de malformaciones congénitas;

Durante la experiencia posterior a la comercialización han ocurrido los siguientes efectos adversos:

- Las reacciones adversas notificadas de Micofenolato de Mofetilo y Acido Micofenolico, son similares a las observadas en los ensayos controlados para trasplante renal, cardíaco y hepático.
- Las reacciones adversas adicionales: Aparato digestivo: colitis - incluye colitis por citomegalovirus - ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pancreatitis ($\geq 1/100$, $< 1/10$) y atrofia de las vellosidades intestinales.
- Alteraciones relacionadas con la inmunosupresión: Infecciones graves con riesgo para la vida como meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección micobacteriana atípica.
- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) y en ciertos casos han sido fatales. En general, los casos notificados presentaban factores de riesgo para la LMP, como consecuencia de tratamiento inmunosupresor y función inmune deteriorada.
- Agranulocitosis ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) y neutropenia, por lo que se aconseja monitorizar regularmente a los pacientes en tratamiento con Micofenolato de Mofetilo y Acido Micofenolico.





R.D. N° 8460 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

- Anemia aplásica y depresión de médula ósea, algunos de los cuales han provocado la muerte.
- Hipersensibilidad: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo edema angioneurótico y reacción anafiláctica.

Embarazo efectos teratogénicos:

- Micofenolato de mofetilo y Acido Micofenolico puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.
- El uso de Micofenolato de mofetilo y Acido Micofenolico durante embarazo se asocia a un riesgo creciente de pérdida del embarazo en el primer trimestre y un riesgo creciente de malformaciones congénitas, especialmente en el oído externo, así como otras anomalías faciales, incluyendo labio leporino y paladar hendido, también pueden ocurrir otras anomalías en los miembros distales, el corazón, el esófago y el riñón.
- En el registro nacional del trasplante de los EEUU (NTPR), había datos sobre 33 embarazos expuestos a Micofenolato de mofetilo y Acido Micofenolico, en 24 pacientes trasplantadas hubo 15 abortos espontáneos (el 45%) y 18 infantes lograron vivir, de los cuales cuatro tuvieron malformaciones estructurales (el 22%). En los datos post comercialización (recogidos 1995-2007) sobre 77 mujeres expuestas a Micofenolato de mofetilo y Acido Micofenolico sistémico durante el embarazo, 25 tuvieron abortos espontáneos y 14 tuvieron un infante o feto malformado.

Prevención de exposición durante el embarazo:

- Las mujeres en edad reproductiva deben tener una prueba negativa del embarazo en suero u orina con una sensibilidad por lo menos de 25 mIU/mL en el plazo de 1 semana antes de iniciar la terapia, la cual no debe administrarse hasta que se obtenga un informe de prueba de embarazo negativa.
- Las mujeres en edad reproductiva (adolescentes e inclusive las mujeres en la peri-menopausia) que tomen Micofenolato de mofetilo y Acido Micofenolico deben recibir contracepción eficaz. La paciente debe comenzar a usar dos métodos elegidos de contracepción 4 semanas antes de comenzar la terapia con Micofenolato de mofetilo y Acido Micofenolico, a menos que la abstinencia sea el método elegido. Ella debe continuar el método anticonceptivo hasta por 6 semanas después de dejar de usar Micofenolato de mofetilo y Acido Micofenolico.
- Los pacientes deben conocer que Micofenolato de mofetilo y Acido Micofenolico reduce los niveles en sangre de las hormonas de la píldora anticonceptiva oral lo que podría reducir teóricamente su eficacia.





R.D. N° 8460 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

Informar a los Pacientes:

- Indicar a los pacientes las instrucciones completas de dosificación e informar sobre el riesgo creciente de enfermedad linfoproliferativa y de otras enfermedades malignas.
- Informar a los pacientes que necesitan pruebas de laboratorio apropiadas y repetidas mientras están tomando Micofenolato de mofetilo y Acido Micofenolico.
- Informar a las mujeres en edad reproductiva que el uso de Micofenolato de mofetilo y Acido Micofenolico durante el embarazo, se asocia a un riesgo creciente de pérdida de embarazo en el primer trimestre y a un riesgo creciente de defectos de nacimiento, y que deben utilizar la contracepción eficaz.
- Conversar con las pacientes sobre los planes del embarazo. Cualquier mujer en edad reproductiva debe utilizar contracepción altamente eficaz (de dos métodos) 4 semanas antes de comenzar la terapia con Micofenolato de mofetilo y Acido Micofenolico y continuar la contracepción hasta 6 semanas después de terminar el tratamiento con Micofenolato de mofetilo y Acido Micofenolico, a menos que la abstinencia sea el método elegido.
- Un paciente que está planeando un embarazo no debe utilizar Micofenolato de mofetilo y Acido Micofenolico, a menos que ella no pueda ser tratada con éxito con otras drogas inmunosupresoras.

PRECAUCIONES:

- En aquellos pacientes inmunodeprimidos que presenten síntomas neurológicos, los profesionales de la salud deben considerar en el diagnóstico diferencial a la PML. Desde la perspectiva clínica, lo indicado sería realizar una consulta con el neurólogo.
- En los pacientes que desarrollen PML, debe considerarse reducir la inmunosupresión o retirarla totalmente. Sin embargo, en pacientes trasplantados, reducir la inmunosupresión podría suponer un riesgo de rechazo del injerto.





PERÚ

Ministerio
de Salud

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU
"Año de la Unión Nacional Frente a la Crisis Externa"

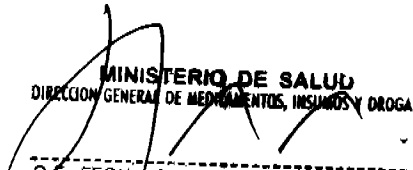
R.D. N°

8460

SS/DIGEMID/DAS/ERPF

Artículo 2°.- Disponer que en un plazo no mayor de treinta (30) días hábiles contados a partir del día siguiente de la publicación de la presente Resolución Directoral en la dirección electrónica <http://www.digemid.minsa.gob.pe> del portal de Internet de DIGEMID, los Titulares de los Registros Sanitarios efectúen las modificaciones señaladas en el Artículo 1°. El inserto remitido deberá ser modificado solo con la información requerida, considerando el resto de la información según lo último autorizado.

REGISTRESE, COMUNIQUESE Y PUBLIQUESE


MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE MEDICAMENTOS, INSUMOS Y DROGAS

Q.F. FERNANDO ELVIS GUZMAN CORAL
Director Ejecutivo
Dirección de Autorizaciones Sanitarias

FEGC/PPCH/AMR/SGA

www.digemid.minsa.gob.pe

Calle Coronel Odriozola N° 103 - 111
San Isidro, Lima 27, Perú
T(511) 422-9200