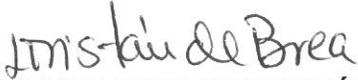


006/CNFV/DFV/DNFD

5 de marzo de 2018

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**



De: **MAGISTRA LISBETH TRISTÁN DE BREA**

Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

MICOFENOLATO: ACTUALIZACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES PARA LA CONTRACEPCIÓN EN HOMBRES Y MUJERES

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

El micofenolato (micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico) es un agente inmunosupresor (un medicamento que suprime la acción del sistema inmunitario, las defensas naturales del cuerpo). Está aprobado para su uso con otros medicamentos para evitar el rechazo del órgano trasplantado en pacientes a los que se les haya realizado un trasplante de riñón, corazón o hígado.

El micofenolato es conocido por incrementar el riesgo de malformaciones y abortos espontáneos durante el embarazo si el feto es expuesto a este medicamento en el útero.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y la Agencia Reguladora de Medicamentos de Reino Unido, han actualizado las recomendaciones para la anticoncepción en hombres y mujeres que toman micofenolato, tras una exhaustiva revisión de rutina en Europa de todos los datos clínicos y no clínicos disponibles.

Pacientes masculinos: revisión de los riesgos asociados con la exposición a embarazos a través del padre

Según la evidencia clínica disponible no se ha observado un incremento en el riesgo de malformaciones o abortos espontáneos cuando el padre ha tomado micofenolato, aunque el riesgo de genotoxicidad no puede descartarse por completo^{1,2}. En esta revisión se indicó que aunque la cantidad de micofenolato presente en el semen no se ha determinado con precisión, los cálculos basados en datos de animales muestran que la cantidad máxima de micofenolato que podría transferirse a una mujer es baja y es poco probable que tenga algún efecto teratogénico. Sin embargo, el micofenolato también ha demostrado ser genotóxico en estudios con animales, aunque a concentraciones superiores a los niveles de exposición terapéutica en humanos².

Como medida precautoria para pacientes varones, ahora se recomienda que el paciente o su pareja femenina utilicen métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con medicamentos que contengan micofenolato y durante al menos 90 días después de suspenderlos^{1,2}.

Pacientes femeninas: revisión de los riesgos asociados con la exposición de micofenolato durante el embarazo y los consejos para la prevención del embarazo

En las mujeres, el riesgo de defectos congénitos graves y un aumento del aborto espontáneo siguen siendo alto. La revisión de 2015 de casos mundiales de malformaciones congénitas después de la exposición durante el embarazo confirmó que el micofenolato mofetilo es un potente teratógeno humano y mostró evidencia de un aumento en la tasa de malformaciones congénitas y abortos espontáneos en comparación con otros inmunosupresores².

En la literatura, se reporta que el riesgo de malformaciones asociadas con el uso de micofenolato es de entre el 23% y el 27% de los nacidos vivos, en comparación con el 4-5% de las receptoras de trasplantes de órganos en los Estados Unidos que reciben inmunosupresores distintos a micofenolato. Para los abortos espontáneos, el riesgo reportado está entre 45% y 49%, mientras que el riesgo en los receptores de trasplantes de órganos que reciben inmunosupresores distintos a micofenolato varía entre 12% y 33%, según el tipo de inmunosupresor y el tipo de órgano trasplantado².

Para las **pacientes femeninas**, el riesgo no se modifica, por tanto, el micofenolato sigue estando contraindicado en mujeres en edad fértil que no usan anticonceptivos confiables. Este medicamento no se debe usar en mujeres embarazadas a menos que no haya alternativas adecuadas para evitar el rechazo del trasplante. Además, las pacientes que puedan quedar embarazadas deben usar al menos una forma confiable de anticoncepción antes, durante y por 6 semanas después de suspender el tratamiento. Se prefieren dos formas de anticoncepción^{1,2}, pero ya no son obligatorias¹. El tratamiento con micofenolato solo debe iniciarse en mujeres en edad fértil cuando exista un resultado negativo en la prueba de embarazo para descartar el uso involuntario durante el embarazo. Se recomiendan dos pruebas de embarazo con una separación de 8-10 días².

Los médicos deben asegurarse que las pacientes que toman micofenolato mofetil o ácido micofenólico comprendan lo siguiente²:

- ❖ el riesgo de daño al bebé
- ❖ la necesidad de una anticoncepción efectiva
- ❖ la necesidad de planificar un embarazo y cambiar el tratamiento según sea necesario
- ❖ la necesidad de consultar inmediatamente a un médico si existe la posibilidad de embarazo

Las recomendaciones han sido aprobadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. La EMA enviará una carta a los profesionales sanitarios de la Unión Europea para informarles sobre el resultado de la revisión y las recomendaciones actualizadas¹.

Recomendaciones de la EMA y el MHRA para gestionar el riesgo de malformaciones o abortos espontáneos:

- ❖ Los pacientes varones, o su pareja femenina no tratadas con micofenolato, deben usar anticonceptivos confiables durante el tratamiento con micofenolato y durante al menos 90 días después de suspender el tratamiento. (Ya no se requiere que ambos usen métodos anticonceptivos).
- ❖ Las pacientes femeninas que puedan quedar embarazadas deben usar al menos una forma confiable de anticoncepción antes, durante y durante 6 semanas después de suspender el tratamiento. Se prefieren dos formas de anticoncepción, pero ya no son obligatorias.
- ❖ Se recuerda a los pacientes y profesionales de la salud que los medicamentos con micofenolato nunca deben usarse en mujeres embarazadas, excepto en aquellos casos en los que no existen alternativas adecuadas para evitar el rechazo de órganos.
- ❖ Discutir con los pacientes varones que planean tener hijos las implicaciones de la inmunosupresión y el efecto de los medicamentos recetados sobre el embarazo.
- ❖ Los pacientes que tengan alguna pregunta deben hablar con su médico. Los pacientes también recibirán material educativo actualizado con consejos sobre anticoncepción.

Situación en Panamá:

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 trasplante 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.
- ❖ Se está revisando la normativa relacionada a consentimiento informado para actualizarla.
- ❖ 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:

- ❖ ***Los pacientes varones o su pareja femenina no tratadas con micofenolato deben usar métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con micofenolato y durante al menos 90 días después de suspender el tratamiento. En base a la evidencia actual, ya no se requiere que ambos usen métodos anticonceptivos.***
- ❖ ***Para descartar un embarazo antes de iniciar la terapia con micofenolato, se recomienda realizar dos pruebas de embarazo con una separación de 8-10 días.***
- ❖ ***Las pacientes femeninas con capacidad de gestación deben usar al menos una forma confiable de anticoncepción antes, durante y durante 6 semanas después de suspender el tratamiento. Se prefieren dos formas de anticoncepción, pero ya no son obligatorias.***

- ❖ *El micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico nunca debe emplearse en mujeres embarazadas, excepto en aquellos casos en los que no existen alternativas adecuadas para evitar el rechazo de órganos.*
- ❖ *Discutir con los pacientes varones que planean tener hijos las implicaciones de la inmunosupresión y el efecto de los medicamentos recetados sobre el embarazo*
- ❖ *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.*

Recomendaciones para los pacientes:

- ❖ *Reporte inmediatamente a su médico si presenta algún efecto no deseado, para que tome las medidas más apropiadas y oportunas en cuanto a su tratamiento.*
- ❖ *Si tiene alguna pregunta o inquietud sobre su tratamiento hable con su médico.*
- ❖ *No deje de tomar su medicamento sin antes consultar con su médico.*
- ❖ *Reporte las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono: 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa.*

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 Europea de Medicamentos (EMA). [En línea]. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/12/news_detail_002871.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1> [Consulta: 05/03/2018].
2. Drug Safety Update, Reino Unido. [En línea] ><https://www.gov.uk/drug-safety-update/mycophenolate-mofetil-mycophenolic-acid-updated-contraception-advice-for-male-patients>> [Consulta: 05/03/2018].

El objetivo de esta nota informativa es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

-----última línea-----MD