



Dirección Nacional de Farmacia y Drogas
Centro Nacional de Farmacovigilancia

JUNIO DE 2008

DE: MAGISTER ERIC CONTE
DIRECTOR NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

PARA: PROFESIONALES DE LA SALUD QUE PRESCRIBEN, DISPENSAN Y
MANEJAN MEDICAMENTOS

ALERTAS 2008

Micofenolato de mofetilo MMF (comercializado como Cellcept)
Ácido micofenólico MPA (comercializado como Myfortic)

MMF y MPA incrementan 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.

En alerta del 16 de mayo de 2008 la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, reconoce que los reportes de niños nacidos con graves anomalías congénitas, entre ellos microtia (es una deformidad congénita del oído externo), labio leporino y paladar hendido, tras la exposición a micofenolato de mofetilo (MMF) durante el embarazo. MMF, es la sustancia activa del fármaco CellCept, es un éster del metabolito activo ácido micofenólico (MPA), la sustancia activa del fármaco en Myfortic. En la mayoría de los casos, las madres estaban tomando MMF después de un trasplante de órgano para prevenir su rechazo. Sin embargo, algunas madres fueron tratadas con MMF por condiciones mediadas por el sistema inmune tales como: Lupus eritematoso Sistémico (LES) y Eritema Multiforme.

En estos casos el tratamiento se inició antes de su embarazo y continuó en el primer trimestre o hasta que el embarazo se detectó. MMF y MPA incrementan 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. En noviembre de 2007, la FDA revisó el etiquetado para ambos productos (MMF y MPA) para cambiar el embarazo de la **categoría "C"** (la droga ha demostrado ser teratogénica o muertes de los embriones en animales, no hay datos en humanos) **a la categoría "D"** (pruebas positivas de riesgo fetal humano, pero los beneficios potenciales pueden justificar el uso de drogas en las mujeres embarazadas a pesar del riesgo potencial cuando no hay otra alternativa terapéutica), y para añadir a la cajas e insertos de los productos estas alertas "sobre el riesgo de pérdida de embarazo precoz y las malformaciones congénitas."

En el Consejo Nacional de Trasplantes y Registros de Embarazos (NTPR) hubo datos de 33 embarazadas expuestas al MMF; de estas 24 eran embarazadas trasplantadas. De los 33 casos, hubo 15 abortos espontáneos (45%) y 18 nacidos vivos. Cuatro (4) de estos 18 nacidos vivos presentaron malformaciones estructurales (22%). En comparación, la tasa de antecedentes de anomalías congénitas en los Estados Unidos es alrededor del 3%, y los datos del NTPR muestran una tasa de 4-5% entre los niños nacidos de madres transplantadas que utilizaron otros fármacos inmunosupresores.

RESUMEN DE DATOS

En datos post mercadeo (recogidos en todo el mundo, 1995-2007) en 77 mujeres expuestas a MMF durante el embarazo, 25 tuvieron abortos espontáneos y 14 nacidos tuvieron malformación del feto o lactante. En general, seis de los 14 nacidos con malformación presentaron anomalías del oído. Debido a que estos datos son post mercadeo y reportados voluntariamente, no siempre es posible estimar con fiabilidad la frecuencia de aparición de los eventos adversos.

Salud igual para todos con todos en el siglo XXI"
APARTADO POSTAL 0816-06812; PANAMÁ, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 212-9404/ 9162 y Facsímil: 212-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa

Las malformaciones observadas en los nacidos son similares a las reportadas en los estudios de toxicología realizados en animales.

La FDA, es consciente que el MMF es utilizado por profesionales de la salud para tratar condiciones mediada por el sistema inmune tales como: Lupus Eritematoso Sistémico (LES), artritis reumatoide o eritema multiforme; se trata de usos no aprobados en los Estados Unidos.

La FDA también es consciente que los niños con microtia, anotia con o sin otras malformaciones congénitas son hijos de madres que utilizaban MMF durante el primer trimestre del embarazo para el tratamiento del LES o Eritema Multiforme. Malformaciones en estos recién nacidos tienen características comunes con lo observado en las malformaciones en niños nacidos de madres que utilizaba MMF para la prevención del rechazo de trasplantes de órgano sólido.

Consideraciones y Recomendaciones

Los profesionales de la salud que prescriben MMF o MPA a las mujeres en edad fértil (niñas en edad de la pubertad y a las mujeres pre-menopáusicas) deben ser conscientes del mayor riesgo de daño fetal cuando las pacientes se exponen a estos fármacos durante el embarazo y las formas de mitigar este riesgo. Antes de la prescripción de MMF o MPA, los médicos deben:

1. **Proporcionar información sobre los riesgos fetales:** Las mujeres en edad fértil deben ser conscientes del riesgo de daño fetal cuando se expone a MMF o MPA durante el embarazo.
2. **Proporcionar asesoramiento sobre las opciones de anticoncepción:** Las mujeres en edad fértil deben ser conscientes de las diferentes opciones anticonceptivas mientras esté en tratamiento con MMF o MPA. Las mujeres pueden elegir a comprometerse con la abstinencia como única forma de control de la natalidad. La mujer que elige una píldora anticonceptiva oral como uno de sus métodos debe ser informada que el MMF y MPA reducen los niveles en la sangre de las hormonas contenidas en las píldoras anticonceptivas orales y en teoría podría reducir su eficacia.
3. **Proporcionar instrucción sobre el uso adecuado de métodos anticonceptivos:** Para prevenir el embarazo, las mujeres en edad fértil deben utilizar dos formas efectivas de control de la natalidad. Las mujeres deben comenzar a utilizar las dos formas de anticoncepción cuatro (4) semanas antes de iniciar el tratamiento y seguir el uso por un período de seis (6) semanas después de la última dosis de tratamiento de MMF o MPA. Si la abstinencia es el método elegido, se aplica las mismas restricciones en cuanto al tiempo.
4. **Confirmar que la mujer no está embarazada:** Antes de iniciar la terapia, las mujeres en edad fértil debe tener una prueba negativa de embarazo realizada en suero u orina (sensibilidad al menos 25 mUI / ml) dentro de la semana antes de iniciar el tratamiento con MMF o MPA. No iniciar el tratamiento antes de obtener los resultados de la prueba de embarazo.
5. **Si la mujer inicia el tratamiento con MMF o MPA en el hospital inmediatamente después de trasplante de órganos:** los métodos de anticoncepción elegidos debe ser iniciados en ese momento y continuado. En cada visita clínica de las mujeres en edad fértil que están utilizando MMF o MPA se les debe reiterar la necesidad de elegir y mantener métodos alternativos de prevención del embarazo.
6. Si la terapia debe iniciarse en un paciente que ya está embarazada o el paciente se queda embarazada mientras toma estos medicamentos, el paciente debe ser informado de los peligros potenciales para el feto en desarrollo.

Esta información refleja el análisis actual de los datos disponibles en la FDA en relación con este fármaco. La FDA tiene la intención de actualizar esta información cuando los análisis adicionales estén disponibles y sigue trabajando con los fabricantes de estos productos de drogas para desarrollar y aplicar estrategias para mitigar los riesgos de la exposición fetal.

Referencia: www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.hmt