

## LEYES, REGLAMENTOS, DECRETOS Y RESOLUCIONES DE ORDEN GENERAL

Núm. 42.530

Martes 17 de Diciembre de 2019

Página 1 de 5

### Normas Generales

CVE 1697292

#### MINISTERIO DE SALUD

Instituto de Salud Pública / Agencia Nacional de Medicamentos

Subdepartamento Autorizaciones y Registros Sanitarios

#### ACTUALIZA FOLLETOS DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL Y AL PACIENTE E INSTRUYE EL ENVÍO DE UN PLAN DE MANEJO DE RIESGOS E INFORMES PERIÓDICOS DE SEGURIDAD PARA LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE CONTIENEN EL PRINCIPIO ACTIVO LENALIDOMIDA

(Resolución)

Núm. 3.822 exenta.- Santiago, 7 de octubre de 2019.

Vistos estos antecedentes:

1. Las precauciones y advertencias establecidas para los registros sanitarios que contienen lenalidomida, aprobados por el Instituto de Salud Pública, en relación al potencial de este fármaco de causar graves defectos congénitos que pueden poner en peligro la vida del niño o niña que está por nacer, lo cual ha sido demostrado a través de estudios realizados en etapa preclínica, en donde la lenalidomida indujo malformaciones en monos, similares a las descritas con talidomida, fármaco al que está relacionada estructuralmente y que provocó la llamada "tragedia de la talidomida", debido a que sus efectos teratogénicos pasaron inadvertidos por años.

2. La exigencia impuesta por las Agencias de Medicamentos de Europa (European Medicines Agency), España (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), Estados Unidos (Food and Drug Administration) y Argentina (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), entre otras, de disponer de un Plan de Manejo de Riesgos para los productos farmacéuticos que contienen lenalidomida, por los riesgos que este fármaco presenta.

3. Las publicaciones de las Agencias Reguladoras de Medicamentos de Irlanda (Health Products Regulatory Authority) y del Reino Unido (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency), informando reportes de casos de reactivación de los Virus de la Hepatitis B (VHB) y herpes zóster durante la vigilancia post comercialización de lenalidomida, los cuales, si bien fueron muy poco frecuentes, tuvieron consecuencias serias, con cuatro casos de reactivación del VHB que progresaron a falla hepática y otros varios de reactivación de herpes zóster que evolucionaron a diseminación de la infección, infección oftálmica o meningitis causadas por el virus, requiriendo tratamiento antiviral y la discontinuación permanente o temporal del tratamiento con lenalidomida.

4. El comunicado emitido por la empresa titular del producto en el Reino Unido, Celgene Limited, en conformidad con la agencia de ese país, MHRA, titulado: "Lenalidomida (Revlimid®): Nuevo consejo importante sobre la reactivación viral"; a través del cual entrega información sobre la situación explicada en el punto anterior, motivo por el cual recomienda que, antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida, se debe establecer el estado del paciente en relación con el VHB. En caso que el paciente dé resultado positivo de esta infección, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los pacientes previamente infectados deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de reactivación viral, incluida la infección activa por VHB, durante todo el tratamiento con lenalidomida.

5. El comunicado de la Agencia Reguladora de Japón (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) que informa a los profesionales de la salud que se han reportado casos de reactivación del VHB en pacientes tratados con lenalidomida en dicho país, los cuales han sido

CVE 1697292

Director: Juan Jorge Lazo Rodríguez  
Sitio Web: www.diarioficial.cl

Mesa Central: +562 2486 3600 Email: consultas@diarioficial.cl  
Dirección: Dr. Torres Boonen N°511, Providencia, Santiago, Chile.

detectados en pacientes portadores o con historia de infección por VHB, motivo por el cual, se agregarán recomendaciones a la información de los productos farmacéuticos, con el fin de que, antes de iniciar el tratamiento, los pacientes se realicen un análisis para detectar VHB, y sean monitoreados por el tiempo que dure esta terapia, a través de mediciones de pruebas de función hepática y marcadores de VHB.

6. Las notas informativas publicadas en el sitio web del Instituto de Salud Pública en noviembre de 2016 y octubre de 2018, dando a conocer el riesgo de reactivación del VHB en pacientes en tratamiento con inmunomoduladores de acción directa como lenalidomida y que poseen factores pre-existentes para la reactivación viral.

7. Los antecedentes que contiene la Base de datos de reportes de sospechas adversas a medicamentos y Esavi del Centro Nacional de Farmacovigilancia, perteneciente a este Instituto, que registra 22 notificaciones de reacciones adversas cuyo fármaco sospechoso es lenalidomida, reportadas entre los años 2015 y 2019, ninguna de ellas asociada a los riesgos descritos en los numerales anteriores a la fecha.

Considerando que:

1. Lenalidomida es un medicamento inmunomodulador autorizado en Chile por primera vez en el año 2009 para el tratamiento de mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y linfoma de células del manto, estando disponible en cápsulas de 5, 10, 15, 20 y 25 mg, por diferentes empresas titulares.

2. El mieloma múltiple es una patología ingresada en 2019 a las Garantías Explícitas en Salud (GES) del Minsal, que se caracteriza por la proliferación neoplásica de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal, las cuales proliferan en la médula ósea y frecuentemente dan como resultado una extensa destrucción esquelética con lesiones osteolíticas, osteopenia y/o fracturas patológicas y que se presenta con una prevalencia del 0,02% de la población, en su mayoría adultos mayores.

3. El linfoma de células del manto corresponde a una de las patologías GES, consistente en un tumor del sistema linfático que se debe a la acumulación y proliferación desordenada de linfocitos B transformados en células malignas.

4. El potencial teratogénico de lenalidomida, puede causar graves defectos congénitos que pueden poner en peligro la vida del niño o niña que está por nacer.

5. Los pacientes tratados con lenalidomida, presentan generalmente preexistencia de factores de riesgo para la reactivación viral, incluyendo enfermedad progresiva subyacente, edad avanzada y tratamientos anteriores o concomitantes con inmunosupresores, incluyendo trasplante de células madre.

6. Existe la evidente necesidad de establecer un programa de prevención del embarazo para las pacientes de género femenino, que, previo al inicio de un tratamiento con lenalidomida, asegure que la paciente no está embarazada y que se someterá a métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento, a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene capacidad de gestación.

7. Con todo, los beneficios del tratamiento con lenalidomida siguen superando los riesgos asociados; lo que no obsta a que es necesario minimizarlos, tomando en consideración las recomendaciones especiales dirigidas a los profesionales de la salud, durante el tratamiento, particularmente en relación a programas de prevención del embarazo y vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de reactivación viral.

8. Por lo expuesto, se hace necesario someter a este medicamento a un seguimiento adicional para controlar este riesgo, a través de un Plan de Manejo de Riesgos y del envío de Informes Periódicos de Seguridad.

9. Las exigencias señaladas en el punto anterior, han sido establecidas solo para aquellos registros de autorización reciente, existiendo la necesidad de armonizar las condiciones de autorización de los registros más antiguos que contienen lenalidomida, y

Teniendo presente:

Los artículos 96° y 97° de la ley N° 20.724, que modifica el Código Sanitario en materia de regulación de farmacias y medicamentos; Los artículos 63°, 64°, 71°, 218°, 219° y 220° del Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de uso Humano, aprobado por decreto supremo N° 3 de 2010 del Ministerio de Salud; los artículos 59° letra b) y 61° letra b), del DFL N° 1 de 2005, y las facultades delegadas por la resolución exenta N° 56 de 11 de enero de 2019, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

**Resolución:**

1. Establécese que los titulares de registros sanitarios de los productos farmacéuticos que contienen el principio activo lenalidomida en su composición, deberán actualizar los folletos de información al profesional y al paciente, de forma que se incluya la siguiente información en:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****Precauciones adicionales****Reactivación viral:**

Se han notificado casos de reactivación viral en pacientes tratados con lenalidomida, incluidos casos graves de reactivación del herpes zóster o del virus de la hepatitis B (VHB). Algunos de los casos de reactivación viral tuvieron un desenlace mortal.

Se han notificado raramente casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con lenalidomida previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB). Algunos de estos casos progresaron a insuficiencia hepática aguda y requirieron la interrupción de lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado. Antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida, se debe establecer el estado del VHB en el paciente a tratar. En aquellos pacientes que den positivo en la prueba de infección por el VHB, se recomienda derivar a un médico especialista con experiencia en el tratamiento de la Hepatitis B. Se debe tener precaución al utilizar lenalidomida en pacientes previamente infectados por el VHB, incluidos los pacientes con un resultado anti-Hbc positivo, pero HBsAg negativo. Estos pacientes se deben monitorizar estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por reactivación del VHB durante el tratamiento. Del mismo modo, el tratamiento con lenalidomida puede provocar la reactivación del virus varicela-zóster en pacientes portadores y, en algunos casos, conducir a cuadros de herpes zóster diseminado, meningitis por herpes zóster o herpes zóster oftálmico, que requieren tratamiento antiviral y la interrupción permanente o temporal del tratamiento con lenalidomida.

**Reacciones adversas**

Reacciones adversas notificadas durante el uso post-comercialización en pacientes tratados con lenalidomida.

Frecuencia no conocida: Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE****Precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar lenalidomida si:

Tiene o ha tenido previamente una infección viral, especialmente infección por hepatitis B, varicela zóster o VIH. En caso de duda, consulte a su médico. El tratamiento con lenalidomida puede hacer que el virus se vuelva activo de nuevo en los pacientes portadores del virus, dando lugar a la reaparición de la infección. Su médico debe comprobar si ha tenido alguna vez una infección por hepatitis B.

**Reacciones adversas:**

Frecuencia no conocida: Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B.

2. Determináse que los titulares de los registros sanitarios de los productos farmacéuticos que a continuación se indican, deberán someter a la aprobación de este Instituto, los folletos de información al profesional y al paciente, que incluyan solo los aspectos señalados en el punto anterior, en un plazo que no exceda de 90 días, contados desde la fecha de publicación de esta resolución.

Registro	Nombre del Producto	Titular
F-17652/19	REVLIMID CÁPSULAS 25 mg	Tecnofarma S.A.
F-18009/15	REVLIMID CÁPSULAS 5 mg	Tecnofarma S.A.
F-18010/15	REVLIMID CÁPSULAS 10 mg	Tecnofarma S.A.
F-18011/15	REVLIMID CÁPSULAS 15 mg (LENALIDOMIDA)	Tecnofarma S.A.
F-19827/18	PERLARA CÁPSULAS 5 mg	Laboratorios Recalcine S.A.
F-19828/18	PERLARA CÁPSULAS 10 mg	Laboratorios Recalcine S.A.
F-19829/18	PERLARA CÁPSULAS 15 mg	Laboratorios Recalcine S.A.
F-19830/18	PERLARA CÁPSULAS 25 mg	Laboratorios Recalcine S.A.
F-22641/16	LENALIDOMIDA CÁPSULAS 25 mg	Laboratorio Lkm Chile S.P.A.
F-22642/16	LENALIDOMIDA CÁPSULAS 10 mg	Laboratorio Lkm Chile S.P.A.
F-22643/16	LENALIDOMIDA CÁPSULAS 5 mg	Laboratorio Lkm Chile S.P.A.
F-22644/16	LENALIDOMIDA CÁPSULAS 15 mg	Laboratorio Lkm Chile S.P.A.
F-23415/17	ADELINE CÁPSULAS 5 mg (LENALIDOMIDA)	Synthon Chile Ltda.
F-23417/17	ADELINE CÁPSULAS 10 mg (LENALIDOMIDA)	Synthon Chile Ltda.
F-23418/17	ADELINE CÁPSULAS 15 mg (LENALIDOMIDA)	Synthon Chile Ltda.
F-23416/17	ADELINE CÁPSULAS 25 mg (LENALIDOMIDA)	Synthon Chile Ltda.
F-23517/17	REVLIMID CÁPSULAS 20 mg (LENALIDOMIDA)	Tecnofarma S.A.
F-23814/18	LENANGIO CÁPSULAS 10 mg	DR. REDDY'S LABORATORIES CHILE S.p.A.
F-23815/18	LENANGIO CÁPSULAS 15 mg	DR. REDDY'S LABORATORIES CHILE S.p.A.
F-23855/18	LENALIDOMIDA CÁPSULAS 5 mg	Kampar S.A.
F-23856/18	LENALIDOMIDA CÁPSULAS 10 mg	Kampar S.A.
F-23857/18	LENALIDOMIDA CÁPSULAS 15 mg	Kampar S.A.
F-23958/18	LENANGIO CÁPSULAS 25 mg (LENALIDOMIDA)	DR. REDDY'S LABORATORIES CHILE S.p.A.
F-23959/18	LENANGIO CÁPSULAS 5 mg (LENALIDOMIDA)	DR. REDDY'S LABORATORIES CHILE S.p.A.
F-24070/18	LENALIDOMIDA CÁPSULAS 25 mg	Mintlab Co. S.A.
F-24337/18	LENALIDOMIDA CÁPSULAS 25 mg	Kampar S.A.
F-24381/18	LENALIDOMIDA CÁPSULAS 10 mg	Mintlab Co. S.A.
F-24386/18	LENALIDOMIDA CÁPSULAS 15 mg	Mintlab Co. S.A.
F-24388/18	LENALIDOMIDA CAPSULAS 5 mg	Mintlab Co. S.A.

3. Instrúyese a los titulares de los registros sanitarios señalados en el numeral 2 de esta resolución, que en adelante deberán proceder al envío de Informes Periódicos de Seguridad (IPS) que cumplan con lo establecido en las resoluciones N° 108 y N° 2.741 de 2013, cuya frecuencia se determinará de acuerdo a la fecha de la primera autorización concedida a cualquier compañía

farmacéutica en cualquier país, de acuerdo al siguiente esquema: durante los primeros dos años de comercialización, el informe deberá presentarse cada seis meses, durante los próximos tres años, anualmente, y posteriormente, cada cinco años. Los IPS deberán ser enviados dentro de 90 días luego de la fecha de cierre de los datos del informe anterior al Subdepartamento Farmacovigilancia en formato digital a través del correo [cenimef@ispch.cl](mailto:cenimef@ispch.cl) o ingresarlos por Oficina de Gestión de Productos y Servicios (GPS) de este Instituto.

4. Instrúyese también a los titulares de los registros sanitarios señalados, que deberán proceder al envío de un Plan de Manejo de Riesgos (PMR), el cual deberá ajustarse a lo establecido en la resolución N° 3.496 de 2013 de este Instituto, dentro del plazo de 60 días calendario a contar de la publicación de la presente resolución, siendo necesaria su evaluación y actualización durante todo el ciclo de vida del producto farmacéutico, a medida que se disponga de nueva información. El documento debe ser enviado al Subdepartamento Farmacovigilancia en formato digital a través del correo [cenimef@ispch.cl](mailto:cenimef@ispch.cl) o ingresarlo por Oficina de Gestión de Productos y Servicios (GPS) de este Instituto.

5. Aclárese que los titulares que hacen ya cumplimiento de las disposiciones establecidas en la presente resolución, no precisan apartarse del curso de acción ya establecido en estas materias para sus productos.

6. Déjese establecido que todo producto farmacéutico que esté registrado y contenga el principio activo lenalidomida, o cualquiera que se registre con posterioridad a la publicación de la presente resolución en el Diario Oficial, deberá cumplir con las exigencias en ésta señaladas.

Anótese, comuníquese y publíquese en el Diario Oficial y en la página web del Instituto de Salud Pública de Chile.- Guisela Zurich Reszczynski, Jefa (S) Subdepartamento Autorizaciones y Registro Sanitario, Agencia Nacional de Medicamentos.

