

¿Puede estar embarazada?

En el estudio EVITA menos del 5% de las mujeres encuestadas a las que se les había prescrito isotretinoína conocían que el riesgo de teratogenia y aborto debía prevenirse hasta un mes después de finalizar el tratamiento y al menos un 5% no conocían que no debían quedarse embarazadas durante este tratamiento.

Si esto ocurre con un medicamento con un plan específico para minimizar el riesgo de teratogenia, es posible que ocurra, incluso con mayor frecuencia, con medicamentos que necesitan el mismo tipo de medidas de minimización del riesgo de teratogenia, aunque este riesgo no sea tan frecuente y bien conocido como con la isotretinoína.

Los servicios de radiología y consultas de dentistas tienen en sus paredes carteles que recuerdan a las mujeres la necesidad de comunicar si están o creen que pueden estar embarazadas y las pacientes en edad fértil atendidas en servicios de oncología planifican no sólo evitar el riesgo de teratogenia actual, sino preservar su fertilidad.

Fuera de estos entornos prever, antes de planificar un tratamiento, si la mujer está o puede llegar a estar embarazada podría estar menos instalado en la práctica clínica habitual.

Puede ocurrir además que un medicamento con potencial teratogénico, con actividades obligadas de prevención de este tipo de riesgos, no se haya utilizado habitualmente en mujeres en edad fértil y en un momento dado se autorice una indicación nueva en la que previsiblemente las pacientes serán más jóvenes. Esto ha ocurrido con **Lucentis® (ranibizumab)**, en la indicación de alteración visual debida a la neovascularización coroidea (NVC) secundaria a la miopía patológica (MP).

La ficha técnica de Lucentis¹ recoge que no se dispone de datos clínicos de exposición a ranibizumab en embarazos. Que los estudios en monos cinomolgos no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de embarazo o desarrollo embrional/fetal. La exposición sistémica al ranibizumab tras la administración ocular es baja, pero **debido a su mecanismo de acción, ranibizumab debe considerarse como potencialmente teratogénico y embrio-/fetotóxico**. Por ello el ranibizumab no se deberá usar

durante el embarazo salvo que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el feto. Para mujeres que deseen quedarse embarazadas y hayan sido tratadas con ranibizumab, se **recomienda esperar como mínimo 3 meses tras la última dosis de ranibizumab antes de concebir un hijo**. A los pacientes a los que se les administra Lucentis se les debe proporcionar una hoja de información sobre seguridad², en la que no aparece esta actividad de minimización de riesgos, por lo que esta información debe ser proporcionada por el oftalmólogo antes de que la paciente acepte recibir el tratamiento, ya que debe estar utilizando medidas efectivas de anticoncepción en el momento de recibir el ranibizumab.

EVALUACIÓN DEL RIESGO EN EUROPA

El proceso de evaluación del riesgo de un medicamento sobre la reproducción y la lactancia en Europa sigue la Guía aprobada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano³. La guía describe el proceso de integración de la información no clínica y de los datos clínicos disponibles en el momento de la autorización del medicamento y pormenoriza los factores relevantes a tener en cuenta en la evaluación del riesgo de efectos adversos sobre la reproducción/desarrollo en los humanos (fertilidad, embarazo, salud del feto y del neonato). La guía también se encarga de orientar sobre cómo informar de los riesgos potenciales o identificados, ya que la información y las recomendaciones de cómo utilizar el medicamento serán recogidas en la ficha técnica que se le autorice al medicamento, teniendo en consideración la naturaleza del riesgo.

El concepto de toxicidad reproductiva incluye:

- El efecto en la reproducción de los progenitores: Efectos en los órganos reproductores masculinos o femeninos, en el sistema endocrino, en la producción o transporte de los gametos, ciclo reproductivo, comportamiento sexual, fertilidad, gestación, parto, desenlace del embarazo, lactancia o modificación de cualquier otra función de la que dependa la integridad del sistema reproductor.
- Toxicidad en el desarrollo: Se refiere a cualquier efecto adverso inducido en la descendencia. Esto incluye efectos inducidos o manifes-

tados en el periodo embrionario, fetal (sea por exposición prenatal o durante el embarazo) y durante el periodo de lactancia o cuya manifestación aparezca después del nacimiento, por ejemplo efectos adversos en el comportamiento o en la maduración sexual.

EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN NO CLÍNICA

Los estudios no clínicos necesarios para la evaluación de la toxicidad reproductiva están recogidos en dos normas ICH. Entre los aspectos a tener en cuenta cuando se evalúa el resultado de estos estudios destacan:

- **Las especies seleccionadas:** Generalmente es un roedor (rata) y un mamífero no roedor (conejo). Al menos una de las especies elegidas debe tener respuesta farmacodinámica para el efecto principal del medicamento. Si no hubiera sido posible, debe discutirse el impacto de esta carencia en la evaluación del riesgo.
- **La farmacocinética:** La farmacocinética del medicamento en las especies seleccionadas debe permitir extrapolar los resultados a los humanos y evaluar la relevancia de las especies elegidas para los estudios de toxicidad reproductiva. Es imprescindible que se aporte información del paso a través de placenta y de la excreción en leche del medicamento y/o de sus metabolitos.
- **La vía de administración:** Debe ser la que se va a utilizar en humanos. Podría haberse elegido otra vía si ésta proporciona un perfil farmacocinético más similar al humano, si por ejemplo la misma vía que la prevista origina sobreexposición.
- **La dosis en los estudios de toxicidad reproductiva:** El rango de dosis que se haya probado debe permitir evaluar un posible daño dependiente de la dosis, pero no deben haberse utilizado dosis que hayan producido daño en la madre. Si no se ha podido evitar el daño materno no se podrá evaluar adecuadamente el resultado en el desarrollo, ya que no se podrá diferenciar si el efecto ha sido causado por el medicamento o por las malas condiciones de la madre durante el embarazo.
- **Toxicocinética:** La evaluación de la exposición en el animal embarazado del medicamento y de sus metabolitos
- **Mecanismo:** Si se ha producido algún tipo de toxicidad, lo deseable es que se aporte información sobre el posible

mecanismo por el que se ha producido.

EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN CLÍNICA

La administración de un medicamento durante el embarazo puede producir distintos tipos de efectos en el niño (no nacido), incluida la muerte, dependiendo del periodo de interferencia dentro de la fase del desarrollo.

- **Efecto teratogénico (malformativo):** Asociado con exposiciones en el primer trimestre del embarazo, que incluso puede resultar en la pérdida del embrión.
- **Efecto fetotóxico:** Que incluye retraso en el crecimiento o efectos en la histología o en la maduración funcional de los órganos, el período de mayor riesgo es el segundo trimestre del embarazo y continúa hasta el final.
- **Efecto sobre el neonato:** Se suele asociar principalmente con exposiciones en el tercer trimestre del embarazo o durante el parto.

Es importante tener en cuenta que algunos efectos sobre el recién nacido no se expresarán hasta pasado un tiempo y que hay efectos raros que no se incluyen en esta clasificación, como la carcinogénesis transplacentaria del dietilestilbestrol.

Evaluación del riesgo malformativo

Como la incidencia de malformaciones al nacer es relativamente baja, de aproximadamente el 3% de los nacidos vivos y el de cada tipo de malformación es entre poco frecuente (1:100 a 1:1.000) y rara (1:1.000 a 1:10.000), un pequeño número de casos de una malformación, en niños nacidos tras una exposición durante el embarazo, son suficientes para generar una señal de alerta y, dependiendo del tipo de efecto, incluso puede ser suficiente para concluir que existe un incremento de riesgo. Sin embargo, debido a la baja frecuencia de cada tipo de malformación, se necesitan muchas exposiciones durante el embarazo para tener una alta probabilidad de detectar un caso con esa malformación.

Las exposiciones durante el primer trimestre del embarazo suelen ser accidentales y no planificadas durante la fase previa a la autorización del medicamento, excepto en medicamentos con indicaciones específicas en mujeres embarazadas. Así que cuando se autoriza un medicamento y durante sus primeros años de utilización, la información sobre el resultado de las

exposiciones debe utilizarse para establecer un grado de incertidumbre en la evaluación del riesgo, utilizando como referencia los datos en población general. No sería aplicable si el riesgo de malformaciones de las pacientes que utilizan el medicamento es muy diferente al de la población general.

No hay pruebas de incremento de la frecuencia global de malformaciones:

- Si en al menos 300 exposiciones durante el primer trimestre, de las que se conoce el desenlace del embarazo (nacidos o exámenes fetopatológicos), no se detecta un incremento de la incidencia de malformaciones, se podría concluir

que el medicamento no produce un incremento de 10 o más veces la incidencia global de malformaciones.

- Si en al menos 1.000 exposiciones durante el primer trimestre, de las que se conoce el desenlace del embarazo (nacidos o exámenes fetopatológicos), no se detecta un incremento de la incidencia de malformaciones, se podría concluir que el medicamento no produce un incremento de 2 o más veces la incidencia global de malformaciones.

Se sugiere o se sospecha un efecto malformativo:

- Si hay varios casos comunicados en los que el

TABLA 1. Integración de la información en la evaluación del riesgo de teratogénesis y fetotoxicidad: Conclusiones y recomendaciones a incluir en la Ficha Técnica del medicamento.

	DATOS NO CLÍNICOS	
	Efecto detectado*	Efecto no detectado
DATOS CLÍNICOS	<ul style="list-style-type: none"> • Conclusiones de la integración ✓ Información en la FT 	<ul style="list-style-type: none"> • Conclusiones de la integración ✓ Información en la FT
<i>Demostrado</i> (teratogénesis o fetotoxicidad)	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo probado en humanos ✓ Contraindicado. Se recomienda uso de contracepción efectiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo probado en humanos ✓ Contraindicado. Se recomienda uso de contracepción efectiva
<i>Se sugiere o se sospecha</i> (teratogénesis o fetotoxicidad)	<ul style="list-style-type: none"> • Alto nivel de sospecha de riesgo en humanos ✓ No debe utilizarse durante el embarazo a no ser que la condición de la mujer requiera el uso del medicamento. Se recomienda utilizar contracepción efectiva 	<ul style="list-style-type: none"> • El riesgo es posible en humanos ✓ No debe utilizarse durante el embarazo a no ser que la condición de la mujer requiera el uso del medicamento. Se recomienda utilizar contracepción efectiva
<i>Riesgo no identificado: Menos de 300 exposiciones</i> durante el primer trimestre del embarazo con desenlace conocido y sin identificar incremento de incidencia de malformaciones	<ul style="list-style-type: none"> • El riesgo es posible en humanos, aunque no está confirmado ✓ No se recomienda durante el embarazo ni en mujeres que puedan quedarse embarazadas si no están utilizando anticonceptivos 	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de malformaciones poco probable en humanos aunque información de muy baja calidad ✓ Como medida de precaución es preferible no utilizarlo durante el embarazo
<i>Riesgo no identificado: Al menos 300 exposiciones</i> durante el primer trimestre del embarazo con desenlace conocido y sin identificar incremento de incidencia de malformaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de malformaciones poco probable en humanos aunque la información es de muy baja calidad ✓ Como medida de precaución es preferible no utilizarlo durante el embarazo 	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de malformaciones poco probable en humanos con información de calidad baja a moderada ✓ Se puede considerar el uso del medicamento durante el embarazo si es necesario
<i>Riesgo no identificado: Al menos 1000 exposiciones</i> durante el primer trimestre del embarazo con desenlace conocido y sin identificar incremento de incidencia de malformaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de malformaciones poco probable en humanos con información de alta calidad ✓ Puede ser utilizado durante el embarazo si es necesario 	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de malformaciones poco probable en humanos con información de alta calidad ✓ Puede ser utilizado durante el embarazo si es necesario

*Los datos insuficientes se consideran equivalente a un efecto detectado. FT: Ficha Técnica

medicamento está involucrado. Con una cronología plausible, en una malformación de frecuencia baja en la población general y con un patrón malformativo específico.

O bien,

- Los estudios en humanos sugieren un incremento de la frecuencia media de malformaciones o bien de un tipo específico de malformación. En este caso es importante la metodología del estudio para interpretar el resultado.

Se ha demostrado un efecto malformativo:

- Si existen pruebas claras de que el medicamento produce un incremento de las malformaciones. Generalmente esto requiere tiempo, el necesario para confirmar la señal.
- Si sólo se dispone de casos notificados, sin una confirmación posterior mediante un estudio, expertos en el área realizarán una evaluación científica previa a que se realice la evaluación del riesgo del medicamento.

Evaluación de la toxicidad fetal y/o neonatal

Se utiliza una aproximación similar a la evaluación del riesgo malformativo con la información disponible de exposiciones durante el segundo, tercer trimestre y periodo parto.

Sin embargo no hay información de la incidencia en población general de muchos de los problemas neonatales, por lo que se necesitará información de un grupo control para establecer el posible incremento de riesgo. Si la información disponible sólo procede

de casos comunicados, ésta debería ser convincente (mecanismo de acción, patrón toxicológico, plausibilidad cronológica...).

Tal y como es percibido por algunos profesionales sanitarios⁴, las autoridades reguladoras son precavidas. En la tabla 1 se resume el proceso de integración de la información clínica y no clínica, las conclusiones en cuanto al nivel de incertidumbre del riesgo y las recomendaciones de la guía en cuanto a qué tipo de restricciones se debe recomendar en cada nivel de incertidumbre del riesgo. Clasifican las pruebas que conducen a esas conclusiones en cuatro grados de calidad, del muy bajo al alto y consideran que la falta de estudios no clínicos equivale a efecto demostrado ("Tabla 1). La información clínica de alta calidad se considera de mayor relevancia que la información no clínica a la hora de tomar decisiones.

Contraindicación

No se va a profundizar en las diferencias legales que implica utilizar un medicamento en una condición para la que está contraindicado o utilizarlo en una condición para la que no está recomendado. La guía recoge los argumentos que deben utilizarse para adoptar la decisión de contraindicar el uso del medicamento durante el embarazo. Para esta decisión, además del nivel de incertidumbre en el riesgo malformativo/fetotóxico, se debe tener en cuenta si el tratamiento con ese medicamento es evitable o si se puede posponer. Sólo se contraindica el uso

Bibliografía

1. Ficha técnica española, disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/>
2. Información para el paciente Lucentis® (Ranibizumab). Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) julio 2015. En <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=verAnexo&CDoliId=255>
3. Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling. London, 24 July 2008 EMEA/CHMP/203927/2005
4. Alijotas-Reiga J. Tratamiento de las gestantes con enfermedades reumáticas o autoinmunitarias sistémicas con fármacos inmunodepresores y biológicos. Med Clin (Barc). 2016;147(8):352-360.

de un medicamento durante el embarazo si hay experiencia suficiente en humanos, el riesgo está demostrado y el tratamiento es evitable o se puede posponer. Por tanto, es inusual que un medicamento se autorice con una contraindicación de uso durante el embarazo, ya que no se suele disponer de la información de exposiciones durante el embarazo en humanos o son insuficientes. Por este motivo, es habitual planificar, en el momento de la autorización del medicamento y dentro del Plan de Gestión de Riesgos del Medicamento, cómo se va a realizar la vigilancia del posible efecto sobre la reproducción, si se prevé que el medicamento va a ser utilizado por personas en edad fértil.

Noticias sobre seguridad de medicamentos

3

Idelalisib (▼ Zydelig®): Conclusiones de la reevaluación europea de su balance beneficio-riesgo

Una vez finalizada la evaluación de los ensayos clínicos que mostraban un aumento de mortalidad por infecciones graves en pacientes tratados con idelalisib, se ha concluido que las indicaciones hasta ahora autorizadas se mantienen, pero el uso como tratamiento de primera línea en pacientes de LLC portadores de delección en 17p o mutación de TP53 se limita a aquellos en los que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica disponible.

Nitrofurantoína (Furantoína®): nuevas restricciones de uso

El uso de nitrofurantoína en tratamientos prolongados (continuos o

intermitentes), se ha asociado a la aparición de reacciones adversas graves, incluyendo alteraciones hepáticas y respiratorias.

Por ello, la AEMPS ha decidido restringir la indicación de nitrofurantoína exclusivamente al tratamiento de la cistitis aguda, durante un periodo de tiempo máximo de 7 días.

Riociguat (▼ Adempas®): contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática asociada con neumonías intersticiales idiopáticas (HP-NII)

Los resultados preliminares de un estudio que evaluaba la eficacia y seguridad de riociguat en pacientes con HP-NII sintomática mostraron un incremento del riesgo de

mortalidad y acontecimientos adversos graves.

A raíz de estos resultados, se contraindica el uso de riociguat en pacientes HP-NII.

Trimetazidina: indicada exclusivamente para el tratamiento sintomático de la angina de pecho

Trimetazidina se encuentra indicada exclusivamente como terapia adicional para el tratamiento sintomático de pacientes adultos con angina de pecho estable que no están adecuadamente controlados o no toleran terapias antianginosas de primera línea.

Posaconazol (Noxafil®): comprimidos y suspensión oral no son intercambiables sin ajuste de