

#### Índice

1. Estudio EVITA: Encuesta sobre embarazos e isotretinoína
2. ¿Puede estar embarazada?
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

#### ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es/TipoNoti.aspx?com=13>

**Suscripción gratuita en:**  
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>  
 o en  
<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

#### Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo, Amparo Gil López-Oliva,  
 Carmen Ibáñez Ruiz

## Estudio EVITA Encuesta sobre embarazos e isotretinoína

# 1

*Resumen del informe del ESTUDIO SOBRE LA IMPLEMENTACIÓN Y CUMPLIMIENTO DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE EMBARAZOS DE ISOTRETINOÍNA (Encuesta a mujeres en tratamiento con isotretinoína – estudio EVITA) de fecha 28 de julio de 2016, realizado por Verónica González, Alfonso Rodríguez y Dolores Montero. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS.*

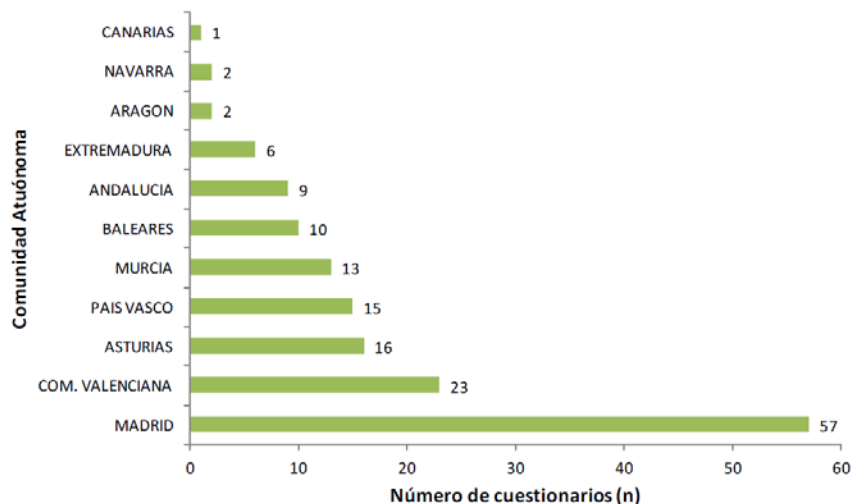
La isotretinoína es un retinoide que se administra por vía oral, indicado en el tratamiento del acné grave resistente a otras alternativas. El riesgo de aparición de malformaciones congénitas tras la exposición a isotretinoína durante el embarazo es bien conocido<sup>1-7</sup> y se estima en un 15-30%, siendo las alteraciones más frecuentes las craneoencefálicas, cardíacas, del sistema nervioso central, timo y glándulas paratiroides. El riesgo de aborto prematuro se estima en torno al 40%. Por este motivo, la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos que contienen isotretinoína advierten sobre la necesidad de evitar el embarazo durante el tratamiento<sup>8</sup>.

En 2003 se unificaron las fichas técnicas en Europa y se estableció un programa de prevención de embarazos (PPE-IST) que se comenzó

a implantar en España en enero de 2004. Este plan de prevención de embarazos incluye guías para el paciente, para el dermatólogo y para el farmacéutico, un documento específico con información sobre métodos para el control de la natalidad para pacientes y los documentos de consentimiento informado y para la comunicación de embarazos si se produjeran, que pueden consultarse y descargarse en <https://www.aemps.gob.es/cima/materiales.do>.

Pese a que el PPE-IST está introducido en la gran mayoría de los países de la Unión Europea, se han seguido notificando casos de embarazo en pacientes que están recibiendo tratamiento, dentro y fuera de Europa<sup>9-11</sup>. En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) planteó

**FIGURA 1. Número de cuestionarios por Comunidades Autónomas**



llevar a cabo un estudio para tratar de conocer el grado de cumplimiento de las medidas preventivas, la información que tienen las pacientes, así como la forma en que la reciben, y su grado de satisfacción con las mismas, puesto que no existían datos sobre el grado de cumplimiento del PPE-IST actual.

Se diseñó un estudio observacional, transversal, con una única visita, mediante una encuesta en las oficinas de farmacia; en la Comunidad de Madrid se solicitó su colaboración a los integrantes de la Red de Farmacias Centinela. Cuando las mujeres acudían a la farmacia con una prescripción de isotretinoína, el farmacéutico les planteaba su posible participación, y en caso de aceptar les realizaba una serie de preguntas sobre los aspectos más relevantes del PPE-IST recogidas en un cuestionario diseñado a tal efecto, en el momento de la dispensación o en otro momento más conveniente para las pacientes. Se incluyeron dos grupos de mujeres: las que todavía no habían iniciado el tratamiento con isotretinoína en el momento de su inclusión (primera prescripción) y las que ya lo habían iniciado (prescripciones consecutivas).

**RESULTADOS**

Se incluyeron 154 mujeres en tratamiento con isotretinoína en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2014, a través de la participación de 132 oficinas de farmacia de 11 Comunidades Autónomas. En Madrid participaron 32 farmacias, de las que finalmente 18 enviaron 57 cuestionarios (37% de los cuestionarios cumplimentados). El mayor número de farmacias participantes y las farmacias con mayor número de cuestionarios se encontraban en la Comunidad de Madrid (figura 1).

La media de edad de las mujeres participantes fue de 26,2 años y la mediana de 24 años (rango 16-51). De las 154 mujeres participantes, 71 iniciaban el tratamiento en el momento de la inclusión en el estudio (primera prescripción) y 83 mujeres ya recibían el medicamento previamente (prescripción de seguimiento). El 56,5% de mujeres tratadas con isotretinoína tenían estudios universitarios y el 40,3%

estudios secundarios. De forma global el medicamento fue prescrito por un dermatólogo del sistema sanitario público en el 51,3% de las mujeres y por un dermatólogo del ámbito privado en el 47,4%. El acné grave fue la indicación terapéutica más frecuente (90,1% del total de primeras prescripciones).

La mayoría de las mujeres recibieron explicación sobre las posibles reacciones adversas asociadas a isotretinoína; la explicación fue realizada personalmente por el médico en el 97,2% de mujeres que acudían con una primera prescripción y en el 97,6% de las que ya estaban en tratamiento y acudían con una prescripción consecutiva. El 81,9% de las mujeres que habían recibido isotretinoína en anteriores

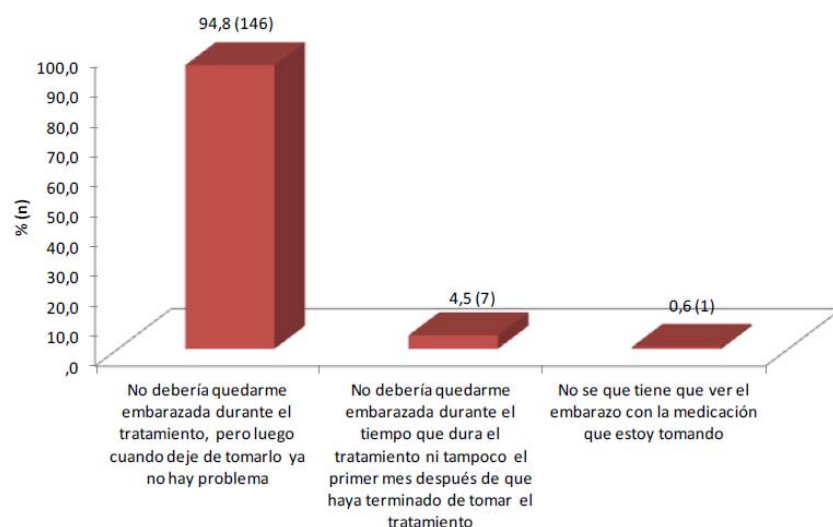
ocasiones contestó haber leído el prospecto.

El 91,7% de las encuestadas recordaban alguna posible reacción adversa asociada al tratamiento, siendo las más mencionadas el riesgo de malformaciones congénitas (66 mujeres) seguido de sequedad de piel y mucosas (64), alteraciones hepáticas (19) y fotosensibilidad (17).

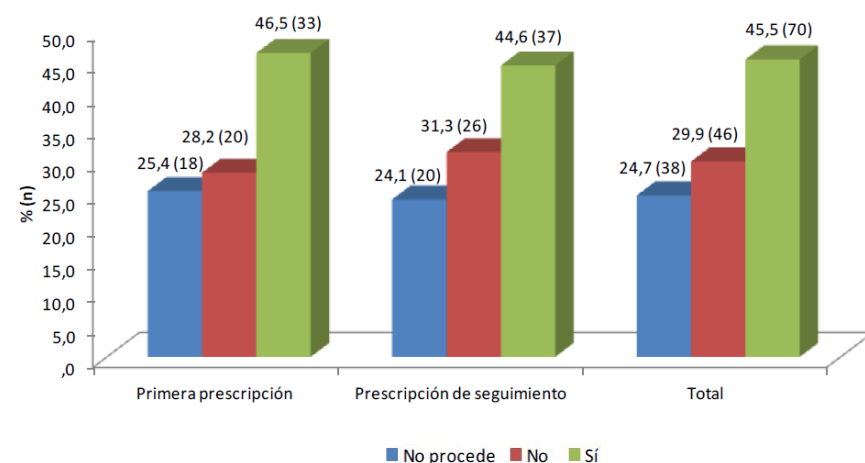
Aunque el 94,8% de las mujeres sabían que no debían quedarse embarazadas durante el tratamiento, sólo el 4,5% conocían además la necesidad de evitar el embarazo hasta un mes después de haber finalizado el tratamiento (figura 2).

El 85,1% dijo conocer el motivo por el que no debían quedarse embarazadas, y la mayoría coincidieron

**FIGURA 2.** Información conocida por las mujeres del estudio en relación con el riesgo en el embarazo durante el tratamiento con isotretinoína



**FIGURA 3.** Realización de test de embarazo previo al tratamiento en primera prescripción y en prescripción de seguimiento de isotretinoina



en que era la posibilidad de aparición de malformaciones congénitas; el 6,5% decía que les habían informado del motivo pero no recordaban cuál era y el 8,4% dijeron no conocerlo.

Sólo el 45,5% de las mujeres decían haber realizado un test de embarazo antes del inicio del tratamiento, el 29,9% no lo realizaron y el 24,7% consideraron que no era procedente en su caso, aunque la mayoría no indicó el motivo de esta consideración. La situación era muy parecida entre las mujeres que acudieron con una primera prescripción de isotretinoína y las que ya estaban en tratamiento previamente (figura 3).

De las 83 mujeres que acudieron con una prescripción consecutiva de isotretinoína, el 34,9% no consideró que fuera necesaria la realización del test de embarazo durante el tratamiento con el medicamento, el 21,7% respondió no haberlo realizado nunca y el 15,7% sólo al principio del tratamiento. Únicamente el 27,7% decían realizar el test a lo largo del tratamiento, antes de cada visita (15,7%) o al menos de vez en cuando (12%).

En cuanto al método anticonceptivo utilizado, el más frecuente fue el hormonal seguido por los métodos de barrera, tanto por las mujeres que acudían con una primera prescripción de isotretinoína como las que acudían

con prescripciones sucesivas. Casi una cuarta parte de ambos grupos dijeron no utilizar ningún método anticonceptivo, o no proceder en su caso (figura 4). En cuanto al momento en que comenzaron a utilizarlos, el 47,4% de las mujeres los empleaban antes del inicio del tratamiento con isotretinoína y el 22,1% al comienzo del mismo, sin diferencias destacables en cuanto a las mujeres que comenzaban el tratamiento con isotretinoína o las que lo continuaban.

Respecto al consentimiento informado, más de la mitad de pacientes recuerdan haber firmado el documento al comienzo del tratamiento, tanto en el grupo de pacientes en primera prescripción como en el grupo con prescripciones consecutivas (60,6% y 63,9% respectivamente). El 55,2% de las mujeres habían recibido material informativo sobre el medicamento y sobre sus posibles reacciones adversas y el 29,9% recibieron folletos sobre métodos de control de natalidad o métodos anticonceptivos. Entre las pacientes que recibieron materiales informativos (sobre el tratamiento, sobre el control de la natalidad o ambos), la mayoría consideró que la información contenida en los mismos era suficiente (91,3%) y que se entendía adecuadamente (87%).

### CONCLUSIONES

Parece necesario incidir en determinados aspectos, como la

necesidad de evitar el embarazo durante el mes siguiente a finalizar el tratamiento y la importancia de realizar la prueba de embarazo antes y durante el tratamiento con isotretinoína.

Pese a las limitaciones del presente estudio, parece que muchas mujeres no reciben el material informativo sobre el tratamiento y sus principales reacciones adversas, y menos aún el orientado al control de la natalidad.

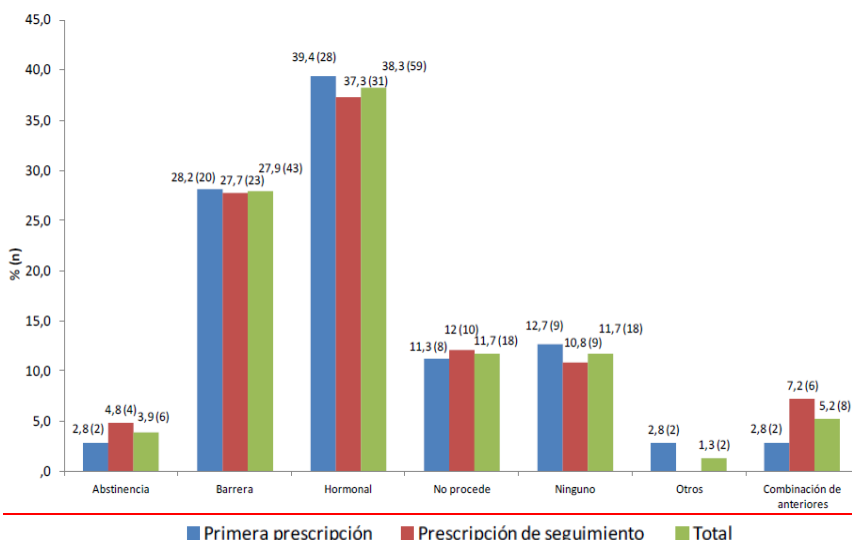
### AGRADECIMIENTOS

Queremos dar las gracias a todos los farmacéuticos que han participado desinteresadamente en el estudio. Sin su colaboración en el reclutamiento de las pacientes y cumplimentación de las encuestas este trabajo no habría sido posible

### Bibliografía

1. Lammer EJ et al. Retinoic acid embryopathy. N Engl J Med 1985; 313:837-41.
2. Mitchell AA et al. A pregnancy-prevention program in women of childbearing age receiving isotretinoin. N Engl J Med 1995; 333:101-6.
3. Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. JAMA 2004; 292:726-35.
4. Sullivan JR, Oral Isotretinoin. Austr Precr 2005; 28:59-61.
5. Strauss JS et al. Guidelines of care for acne vulgaris Management. J Am Acad Dermatol 2007; 56:651-63.
6. Goldsmith LA et al. American Academy of Dermatology Consensus Conference\* on the Safe and Optimal Use of Isotretinoin: Summary and recommendations. J Am Acad Dermatol 2004; 50:900-6.
7. Isotretinoin. Micromedex Drug Evaluations. Thomson Reuters. March 2011.
8. Fichas técnicas y prospectos, en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichas/Tecnicas.do?metodo=buscar>
9. Crijns I et al. Implementation of the Harmonized EU Isotretinoin Pregnancy Prevention Programme. A Questionnaire Survey among European Regulatory Agencies Drug Saf 2012; 35: 27-32.
10. Crijns HJM et al. Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe. A systematic review. Br J Dermatol 2011; 168:238-44.
11. Berard A et al. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. Br J Clin Pharmacol 2007; 63:196-205

FIGURA 4. Uso de métodos anticonceptivos durante el tratamiento con isotretinoína



## ¿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 Lucentis<sup>1</sup> 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 seguridad<sup>2</sup>, 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 Humano<sup>3</sup>. 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
<b>DATOS CLÍNICOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conclusiones de la integración</li> <li>✓ Información en la FT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conclusiones de la integración</li> <li>✓ Información en la FT</li> </ul>
<i>Demostrado (teratogénesis o fetotoxicidad)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo probado en humanos</li> <li>✓ Contraindicado. Se recomienda uso de contracepción efectiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo probado en humanos</li> <li>✓ Contraindicado. Se recomienda uso de contracepción efectiva</li> </ul>
<i>Se sugiere o se sospecha (teratogénesis o fetotoxicidad)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alto nivel de sospecha de riesgo en humanos</li> <li>✓ 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El riesgo es posible en humanos</li> <li>✓ 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</li> </ul>
<i>Riesgo no identificado: Menos de 300 exposiciones durante el primer trimestre del embarazo con desenlace conocido y sin identificar incremento de incidencia de malformaciones</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El riesgo es posible en humanos, aunque no está confirmado</li> <li>✓ No se recomienda durante el embarazo ni en mujeres que puedan quedarse embarazadas si no están utilizando anticonceptivos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo de malformaciones poco probable en humanos aunque información de muy baja calidad</li> <li>✓ Como medida de precaución es preferible no utilizarlo durante el embarazo</li> </ul>
<i>Riesgo no identificado: Al menos 300 exposiciones durante el primer trimestre del embarazo con desenlace conocido y sin identificar incremento de incidencia de malformaciones</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo de malformaciones poco probable en humanos aunque la información es de muy baja calidad</li> <li>✓ Como medida de precaución es preferible no utilizarlo durante el embarazo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo de malformaciones poco probable en humanos con información de calidad baja a moderada</li> <li>✓ Se puede considerar el uso del medicamento durante el embarazo si es necesario</li> </ul>
<i>Riesgo no identificado: Al menos 1000 exposiciones durante el primer trimestre del embarazo con desenlace conocido y sin identificar incremento de incidencia de malformaciones</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo de malformaciones poco probable en humanos con información de alta calidad</li> <li>✓ Puede ser utilizado durante el embarazo si es necesario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo de malformaciones poco probable en humanos con información de alta calidad</li> <li>✓ Puede ser utilizado durante el embarazo si es necesario</li> </ul>

\*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 sanitarios<sup>4</sup>, 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.

# 3

## Noticias sobre seguridad de medicamentos

### Idelalisib (▼ Zydlig®): 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

## **dosis**

Se han notificado casos de errores de medicación debido al intercambio entre estas presentaciones orales sin ajuste previo de la dosis.

Se recomienda que los médicos especifiquen el tipo de formulación oral, dosis y frecuencia de administración de posaconazol adecuada a cada paciente y que los farmacéuticos presten especial atención a la dispensación de la forma farmacéutica especificada. Así mismo, se recomienda advertir a los pacientes acerca de estos riesgos.

## **Talidomida (Thalidomide Celgene®): riesgo de reactivación viral e hipertensión pulmonar**

Se han notificado casos de reactivación viral en pacientes tratados con talidomida, incluidos casos graves de reactivación del herpes zóster o del virus de la hepatitis B (VHB).

Adicionalmente, en pacientes tratados con talidomida, se han notificado casos de hipertensión pulmonar, algunos de ellos mortales.

## **Canagliflozina (▼Invokana® y ▼Vokanamet®): posible incremento del riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores.**

En un ensayo clínico, actualmente en marcha, se ha observado un aumento de las amputaciones no traumáticas en los miembros inferiores (MMII) en el grupo de pacientes en tratamiento con canagliflozina.

Si bien es conocido el riesgo de amputación de MMII en los pacientes con diabetes, se ha iniciado una revisión europea.

Como medidas de prevención mientras finaliza la evaluación en curso, se recomienda a los profesionales sanitarios:

◦Vigilar la aparición de signos y síntomas provocados por la depleción de agua y sales corporales en pacientes en tratamiento con canagliflozina, en particular en aquellos que

presenten factores de riesgo para amputación, iniciando tratamiento precoz de los problemas clínicos que surjan en los pies.

◦Considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con canagliflozina en caso de aparición de complicaciones importantes en los miembros inferiores, al menos hasta que tales complicaciones se hayan resuelto.

## **Dobesilato de calcio (Doxium Fuerte®): recordatorio de las condiciones de uso autorizadas.**

El laboratorio titular de Doxium Fuerte, ha realizado una revisión de las prescripciones de dobesilato de calcio en España, y ha detectado una proporción elevada de uso fuera de indicación. Por ello ha enviado una carta para recordar a todos los potenciales prescriptores que deben respetarse las condiciones autorizadas, siendo la retinopatía diabética no proliferativa la única indicación autorizada.

## **Inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl: riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B**

Bosutinib (▼Bosulif®), dasatinib (Sprycel®), imatinib (▼Glivec®), nilotinib (Tasigna®), y ponatinib (▼Iclusig®) son inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl.

Se han producido casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en portadores crónicos, que habían recibido tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (ITKs) Bcr-Abl.

Con objeto de minimizar dicho riesgo se recomienda realizar una serología de anticuerpos VHB a todos los pacientes que inicien tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl.

## **Metotrexato Wyeth® 2,5mg: modificación del envase para evitar errores de medicación**

Se han notificado casos graves de sobredosis en pacientes por confusión de la pauta de dosificación de

metotrexato, consistentes en una toma de dosis diaria en vez de semanal.

Para evitar estos errores de medicación se ha modificado el formato de Metotrexato Wyeth 2,5mg, sustituyendo el frasco de 50 comprimidos por un envase con sólo 24 comprimidos. Asimismo se ha mejorado la información de su ficha técnica y prospecto.

## **Pomalidomida (▼Imnovid®): riesgo de reactivación de la hepatitis B asociado a su uso.**

Se han notificado casos clínicos de reactivación vírica de hepatitis B en pacientes en tratamiento con pomalidomida en combinación con dexametasona.

Se recomienda determinar en todos los pacientes el estado de la infección por el virus de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento con pomalidomida.

## **Vismodegib (▼Erivedge®): efectos teratogénos y programa de prevención de embarazo**

Vismodegib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer basocelular metastásico sintomático o localmente avanzado y no candidatos para cirugía o radioterapia.

Vismodegib no puede utilizarse durante el embarazo debido a que puede provocar la muerte embriofetal o malformaciones congénitas graves.

Las principales medidas recogidas en el plan de prevención de embarazo se refieren a la necesidad de realizar a todas las pacientes en edad fértil una prueba de embarazo dentro de los 7 días anteriores al comienzo del tratamiento y mensualmente durante el mismo. Asimismo, las pacientes deben adoptar unas medidas anticonceptivas adecuadas mientras reciban el tratamiento y durante los 24 meses posteriores al fin de la administración. En cuanto a los varones que estén tomando vismodegib deben utilizar preservativos siempre que vayan a tener relaciones sexuales y continuar en los 2 meses posteriores a la administración de la última dosis.

### **Las notas informativas completas están disponibles en:**

<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/home.htm> y en

<http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/home.htm>

[http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas\\_segProfSani.htm](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas_segProfSani.htm)

### **Puede suscribirse a la información de seguridad en:**

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/> o en <https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

# RAM

## REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

### Reacciones que deben ser notificadas

- **Medicamentos sujetos a seguimiento adicional, identificados con el triángulo negro, todas las reacciones adversas.**
- **Para todos los medicamentos**
  - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa, hospitalización o prolongación de ésta, y cualquier otra reacción médicamente importante.
  - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
  - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.



BOLETÍN INFORMATIVO  
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA  
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos



Esta versión forma parte de la Biblioteca Virtual de la Comunidad de Madrid y las condiciones de su distribución y difusión se encuentran amparadas por el marco legal de la misma.



comunidad.madrid/publicamadrid

Dirigir la correspondencia a  
**Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid**  
**Área de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios**  
**Sudir. Gral. de Inspección y Ordenación Farmacéutica**  
**Dir. Gral. de Inspección y Ordenación**

C/ Espronceda, 24 - 4ª Planta - 28003 MADRID - Tfno. 91 370 2809/17 - Fax 91 335 2560

Correo Electrónico: [cfv.cm@salud.madrid.org](mailto:cfv.cm@salud.madrid.org)

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>

Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7812 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)

Dep Legal M-17811-1993

**Suscripción gratuita en:**

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en:

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Notificación electrónica en <https://www.notificaram.es/TipoNoti.aspx?com=13>

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

