

RIESGO TERATOGÉNICO ASOCIADO A LA ADMINISTRACIÓN DE MICOFENOLATO GUÍA DIRIGIDA A PROFESIONALES SANITARIOS

Introducción

Esta guía, ha sido diseñada con el objetivo de facilitar a los profesionales sanitarios información acerca de:

- Los riesgos que corre el feto cuando sufre exposición a micofenolato.
- Las medidas que deberán adoptarse para evitar embarazos durante el tratamiento con este medicamento teratogénico.

Aunque aquí se presenta información importante relativa a los resultados adversos del embarazo asociados a la administración de este principio activo, para una información más detallada al respecto consulte la ficha técnica del producto disponible en la web de la AEMPS

<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

Riesgos asociados a la administración de micofenolato en embarazadas

Datos preclínicos

El micofenolato es un potente agente teratógeno que aumenta tanto el riesgo de abortos espontáneos como de malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo.

No se ha identificado el mecanismo específico de teratogenicidad y mutagenicidad, si bien en los estudios preclínicos se observaron casos de resorción fetal y malformaciones en ratas y conejos, en ausencia de toxicidad materna. A su vez, dos ensayos de genotoxicidad indicaron que el micofenolato administrado a dosis citotóxicas tiene potencial para causar daño cromosómico.

Datos clínicos en casos de exposición de la madre

En una revisión acumulada llevada a cabo, se puso de manifiesto que alrededor de un 45% a un 49% de los embarazos en mujeres expuestas a micofenolato acabaron en abortos espontáneos. Estos datos contrastan con las frecuencias notificadas de entre el 12% y el 33% en pacientes sometidas a trasplante de órganos sólidos que fueron tratadas con otros inmunosupresores. La incidencia notificada de malformaciones en los hijos nacidos de madres expuestas a micofenolato durante el embarazo es del 23% al 27% comparado, con el 4% al 5% en pacientes trasplantadas tratadas con otros inmunosupresores, y el 2% al 3% en la población general.

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Junio 2022

Entre las malformaciones fetales asociadas a la administración de micofenolato se incluyen: anomalías óticas, oculares y faciales; cardiopatías congénitas incluyendo defectos del septo; polidactilia o sindactilia; malformaciones traqueo-esofágicas como atresia esofágica; y efectos en el sistema nervioso, como espina bífida y anomalías renales.

Datos clínicos en casos de exposición del padre

Los datos clínicos disponibles sobre embarazos en los que el padre ha estado expuesto a micofenolato son limitados, y no indican que exista un incremento del riesgo de abortos espontáneos y malformaciones congénitas.

El micofenolato es un potente agente teratogénico y potencialmente podría estar presente en el semen. Sin embargo, los cálculos realizados sobre la cantidad que potencialmente podría ser transferida a la mujer sugieren que se alcanzarían unos niveles tan bajos que resulta poco probable que provocasen algún efecto teratogénico en el feto.

Micofenolato ha demostrado ser genotóxico en estudios con animales a concentraciones que exceden, por poco margen, las concentraciones terapéuticas en humanos. Por tanto, el riesgo de efecto genotóxico sobre las células espermáticas no puede excluirse por completo.

Como medida de precaución, los pacientes varones y sus parejas del sexo femenino deberán tener en cuenta este riesgo y utilizar medidas anticonceptivas eficaces.

Asesoramiento del paciente

Antes de comenzar tratamiento con micofenolato, todos los pacientes (tanto mujeres como hombres) deberán ser informados detalladamente acerca del aumento del riesgo de abortos espontáneos y malformaciones congénitas, que se encuentra asociado a la exposición durante el embarazo a este principio activo.

En concreto, el profesional sanitario deberá:

- Asegurarse de que los pacientes comprenden tres cuestiones fundamentales:
 - el riesgo teratogénico existente
 - la necesidad de llevar a cabo una anticoncepción eficaz y
 - la trascendencia de consultar inmediatamente con su médico si llegara a producirse un embarazo.
- Por un lado, proporcionar a los pacientes la *Guía de micofenolato* para el paciente y por otro, abordar cualquier cuestión o preocupación que pueda surgirles.
- Recordar a las pacientes que deben consultar inmediatamente con su médico en caso que se queden embarazadas durante el tratamiento con micofenolato, o durante las 6 semanas después de haber recibido la última dosis del medicamento (durante los 90 días en caso de exposición del padre) y que es muy importante, dado el riesgo de pérdida del trasplante, que no dejen de tomar el producto sin consultar con su médico. Asimismo, recordarles que respondan al *Cuestionario para la notificación por parte del paciente de exposición durante el embarazo*.

- Explicar al paciente la importancia, los métodos y el momento adecuado en el que deberán realizarse las pruebas de embarazo antes y durante el tratamiento con micofenolato.
- Proporcionar al paciente asesoramiento sobre el uso de una anticoncepción eficaz, antes y durante todo el tratamiento con micofenolato, y durante las 6 semanas (mujeres) o los 90 días (varones) después de haber finalizado el tratamiento.
- Aconsejar a los pacientes que están tomando micofenolato que deben hacerle saber a usted, por adelantado, si están pensando en quedarse embarazadas o ser padres de un bebé para que pueda discutir con ellos las posibles alternativas terapéuticas.
- Advertir a los pacientes tratados con micofenolato que no deben donar sangre durante el tratamiento ni al menos durante las 6 semanas siguientes a la interrupción del mismo. Los hombres no deben donar semen durante el tratamiento con micofenolato ni durante los 90 días posteriores a la finalización del tratamiento.
- Advertir a los pacientes que este medicamento es para su uso personal y que no deben compartirlo con nadie y que deben devolver la medicación que no han utilizado al farmacéutico al final del tratamiento.

Pruebas de embarazo

No debe administrarse micofenolato a mujeres embarazadas a menos que no haya disponible alternativa terapéutica adecuada para prevenir el rechazo del trasplante.

Antes de comenzar el tratamiento, a las mujeres con capacidad de gestación, se les debe realizar dos pruebas (en suero u orina) con una sensibilidad de al menos 25 mUI/ml para descartar la exposición accidental del embrión al fármaco. La segunda de estas pruebas deberá realizarse de 8 a 10 días después de la primera e inmediatamente antes de empezar el tratamiento. Las pruebas de embarazo se repetirán cada vez que esté clínicamente indicado (p.ej. después de que se informe de alguna interrupción en la anticoncepción). Debe indicarse a las mujeres que en caso de que se queden embarazadas no interrumpan el tratamiento y se pongan en contacto inmediatamente con su médico.

Anticoncepción eficaz

En mujeres

La administración de micofenolato está contraindicada en mujeres con capacidad de gestación que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces. Debido al riesgo significativo de abortos espontáneos y al potencial teratogénico del micofenolato, las mujeres con capacidad de gestación deben usar al menos un método anticonceptivo eficaz, desde antes de comenzar el tratamiento, a lo largo del mismo y durante las seis semanas posteriores a la finalización del mismo.

El uso de dos métodos anticonceptivos complementarios es más efectivo y por tanto, más recomendable.

En hombres

En ausencia de datos suficientes para excluir el riesgo de daño fetal, se recomienda como medida de precaución, que los varones sexualmente activos o sus parejas del sexo femenino utilicen métodos eficaces de anticoncepción, durante todo el tiempo que dure el tratamiento y durante un total de 90 días después de la interrupción del mismo.

Qué hacer si se produce un embarazo

Las decisiones a adoptar después de que haya tenido lugar una exposición a micofenolato durante el embarazo deberán basarse en la evaluación de la relación beneficio-riesgo caso por caso. Se debe cumplimentar el formulario de notificación y el cuestionario para profesionales sanitarios y reenviarse al titular de la autorización de comercialización del medicamento en cuestión, y se debe hacer entrega del cuestionario para pacientes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en:

<https://www.notificaRAM.es/>.

Si necesitara copias adicionales de las guías de micofenolato, tanto de la dirigida al paciente como de la dirigida al profesional sanitario, puede obtenerlas a través de la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: www.aemps.gob.es.