

008-22/CNFV/DFV/DNFD
27 de abril de 2022.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA ELVIA LAU**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

PREGABALINA: RESULTADOS DEL ESTUDIO DE SEGURIDAD SOBRE LOS RIESGOS DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS DURANTE EL EMBARAZO.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) ha desarrollado un nuevo estudio en el que se ha sugerido que la pregabalina puede aumentar ligeramente el riesgo de malformaciones congénitas importantes si se usa durante el embarazo. Los pacientes deben continuar usando métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y evitar su uso durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

La pregabalina está indicada para el tratamiento del dolor neuropático central (dolor producido por los nervios dañados) y periférico en adultos, como terapia adyuvante en adultos con crisis parciales con o sin generalización secundaria y para el trastorno de ansiedad generalizado en adultos. La pregabalina pertenece a una clase de medicamentos llamados anticonvulsivos. Actúa disminuyendo la cantidad de señales de dolor que los nervios dañados envían al cerebro. El dolor neuropático periférico (DNP) es un tipo de dolor causado por una lesión o alteración en el sistema nervioso. Afecta a entre el 1 y el 8% de la población adulta y está infradiagnosticado, y con frecuencia infratratado. Algunos de ellos sufren trastornos del sueño, ansiedad y depresión. Se produce por una lesión del sistema nervioso periférico, que da lugar a la aparición de dolor de forma espontánea. Este daño aparece con frecuencia derivado de otros problemas o trastornos, siendo entre los más frecuentes: como una cirugía o traumatismo, el cáncer o su tratamiento, la diabetes, Infecciones por virus herpes o por VIH, la neuralgia del nervio trigémino y otros trastornos.

Antecedentes

Luego de una revisión nacional sobre la seguridad de los medicamentos antiepilépticos durante el embarazo, incluida la pregabalina, en enero de 2021 se publicaron nuevos consejos de seguridad.

En el momento de la publicación, notaron que debido a datos contradictorios, no se pudieron sacar conclusiones firmes sobre el efecto teratogénico potencial de la pregabalina. Esta revisión agregó un estudio de cohorte de EE. UU. en 477 bebés expuestos a pregabalina en el primer trimestre, que no mostró un aumento del riesgo después del ajuste, pero no se pudo descartar un efecto pequeño en la tasa de malformaciones congénitas. La revisión consideró datos preliminares de un estudio, a partir del cual se ha obtenido y evaluado información y análisis adicionales.

En ese momento, la información del producto indicaba que se desconocía el riesgo potencial para los seres humanos durante el embarazo. Como tal, se aconsejó a

los pacientes que usaran métodos anticonceptivos efectivos y evitaran la pregabalina durante el embarazo a menos que fuera necesario.

Hallazgos de la revisión de seguridad

La MHRA actualmente dispone de datos más completos de un estudio observacional nórdico de más de 2700 embarazos expuestos a pregabalina en el primer trimestre.

Revisaron cuidadosamente los resultados del estudio junto con una revisión europea reciente de los mismos hallazgos. La revisión concluyó que el uso de pregabalina durante el primer trimestre del embarazo puede causar un riesgo ligeramente mayor de malformaciones congénitas importantes en el feto.

La MHRA tomó las recomendaciones de la revisión europea, junto con otros datos de seguridad limitados disponibles con respecto a la seguridad de la pregabalina en el embarazo, y advirtió que la información del producto debe actualizarse para incluir información de este estudio. Se ha actualizado el resumen de las características del producto y el prospecto de información para el paciente.

La información del producto sigue aconsejando que se utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y que se evite su uso durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Se recomienda a los profesionales de la salud que tengan en cuenta las circunstancias personales del paciente cuando aconsejen sobre anticoncepción.

Información detallada sobre los datos del estudio y los resultados

Diseño del estudio y población

El estudio de resultados del embarazo con pregabalina fue un estudio de cohortes basado en la población. El estudio obtuvo datos de registros administrativos nacionales de 4 países nórdicos (Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia) para caracterizar los resultados del embarazo.

El estudio examinó el uso de pregabalina en todas las indicaciones autorizadas. La prevalencia de uso para cada indicación de pregabalina difirió entre los países, pero (cuando se registró) se prescribió con mayor frecuencia para la ansiedad y el dolor neuropático. Se cree que esto es similar a la situación clínica en el Reino Unido.

Los datos de exposición del estudio indicaron que la proporción de mujeres que usaban pregabalina durante el embarazo había aumentado durante el período de 10 años (hasta 2015/2016) y que la exposición a pregabalina durante el embarazo era más frecuente en el primer trimestre.

Métodos de estudio y grupos de comparación

El estudio estaba orientado a determinar el riesgo de malformaciones congénitas graves, otros efectos observados en el nacimiento y efectos específicos en el neurodesarrollo luego del nacimiento de bebés que fueron expuestos a la pregabalina en el vientre materno (en el útero).

El estudio también tuvo como objetivo recopilar esta información en casos de bebés expuestos a un medicamento alternativo para la epilepsia (lamotrigina) y un medicamento alternativo para el dolor neuropático y el trastorno de ansiedad generalizada (duloxetina). Los resultados también se compararon con los de los bebés no expuestos a pregabalina u otro fármaco antiepiléptico (la población de comparación).



Para el resultado de malformaciones congénitas graves, se examinó la exposición a cualquiera de los 3 medicamentos especificados solo en el primer trimestre (o ningún fármaco antiepiléptico este período para la población de comparación). Para todos los demás resultados de nacimiento y postnatales, se consideró la exposición (o no exposición) en cualquier trimestre. Se realizaron comparaciones para todos los usos (incluidos los regímenes combinados) y solo para la monoterapia.

Hallazgos del estudio para las principales malformaciones congénitas.

El estudio mostró una mayor prevalencia de malformaciones congénitas graves en los bebés (vivos o nacidos muertos) expuestos a pregabalina en el primer trimestre del embarazo (porcentaje bruto 5,9%) en comparación con los no expuestos a pregabalina o cualquier otro fármaco antiepiléptico (porcentaje bruto 4,1%). Después del ajuste, el riesgo de malformaciones congénitas mayores fue ligeramente mayor pero no estadísticamente significativo con el uso de monoterapia con pregabalina en el primer trimestre en comparación con el grupo de comparación (razón de prevalencia ajustada 1,14 [intervalo de confianza del 95 % [IC del 95 %] 0,96 a 1,35]).

Los datos sugirieron riesgos moderados pero estadísticamente significativos (menos de 2 veces) de malformaciones congénitas graves en embarazos expuestos a pregabalina en comparación con embarazos expuestos a lamotrigina o duloxetina. Los cocientes de prevalencia ajustados para las malformaciones congénitas con la monoterapia con pregabalina en el primer trimestre fueron 1,29 (IC del 95 %: 1,01 a 1,65) frente a lamotrigina y 1,39 (1,07 a 1,82) frente a duloxetina.

Se observaron riesgos ligeramente mayores de malformaciones específicas del sistema nervioso, los ojos, la cara (hendiduras orofaciales), el sistema urinario y los genitales en los bebés expuestos a pregabalina en comparación con los expuestos a otros medicamentos o en la población de comparación. Sin embargo, las estimaciones pueden ser imprecisas debido al bajo número de casos. También se han observado efectos sobre el sistema nervioso central y defectos oculares en animales en estudios preclínicos.

Limitaciones en los resultados del estudio para malformaciones congénitas graves

Este estudio fue observacional y basado en registros. Las comparaciones de los resultados entre las pacientes que toman pregabalina y las pacientes que toman otros medicamentos, o no toman medicamentos antiepilépticos, pueden haber sido afectadas por otros factores que predisponen al riesgo de malformaciones congénitas (confusión).

Otros factores incluyen que el estudio no tuvo en cuenta el propósito para el que se usaron lamotrigina o duloxetina, por lo que podría haber diferencias debido a las condiciones médicas subyacentes.

Dicho esto, aunque las estimaciones de riesgo en el estudio son modestas y algunas no fueron estadísticamente significativas, este es el estudio poblacional más grande actualmente disponible y existe una indicación de un ligero aumento del riesgo de malformaciones congénitas graves con el uso de pregabalina en el primer trimestre. Es importante que los pacientes reciban esta información y la consideren cuidadosamente con su prescriptor.

Se observó que la prevalencia de malformaciones congénitas graves en el grupo de comparación (no expuesto a ningún fármaco durante el primer trimestre) fue mayor que la prevalencia estimada en la población general del Reino Unido (2-3 %). Esto pudo deberse a las diferencias entre los registros nórdicos y los estudios del Reino Unido en la forma en que se miden y clasifican las malformaciones

congénitas. Posiblemente también pueden reflejar mejores diagnósticos de estas condiciones durante el período de estudio.

Hallazgos del estudio para otros efectos observados en el nacimiento y efectos específicos en el desarrollo neurológico posnatal

El estudio también examinó el riesgo de otros efectos observados del nacimiento (muerte fetal, pequeño para la edad gestacional, bajo peso al nacer, parto prematuro, puntaje de Apgar bajo a los 5 minutos y microcefalia) y efectos específicos en el desarrollo neurológico (trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos del espectro autista y problemas de aprendizaje).

El pequeño número de casos y el tiempo de seguimiento limitado de los bebés nacidos vivos expuestos significaron que no se pueden sacar conclusiones firmes sobre estos efectos observados en el nacimiento y del desarrollo neurológico. Estos riesgos siguen siendo inciertos y se continuarán vigilándose de cerca.

Consejos para los profesionales de la salud

- Un estudio observacional de más de 2700 embarazos expuestos a pregabalina demostró que el uso en el primer trimestre del embarazo está asociado con un riesgo ligeramente mayor de malformaciones congénitas en comparación con la exposición a ningún medicamento antiepiléptico o a lamotrigina o duloxetina;
- Continúe brindando asesoramiento a los pacientes que usan pregabalina sobre:
 - Los riesgos potenciales para el feto.
 - La necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.
- Continúe evitando el uso de pregabalina durante el embarazo a menos que sea claramente necesario y solo si el beneficio para el paciente supera claramente el riesgo potencial para el feto; asegúrese de que el paciente comprenda completamente los beneficios, los riesgos y las alternativas, y sea parte de la decisión.
- Aconsejar a las pacientes que planean un embarazo o que queden embarazadas durante el tratamiento que programen una cita para analizar su estado de salud y cualquier medicamento que estén tomando.
- En los casos en que el beneficio supere el riesgo, y sea claramente necesario que utilice pregabalina durante el embarazo, se recomienda:
 - Usar la dosis más baja.
 - Informar sobre cualquier sospecha de reacción adversa al medicamento que pudiera presentar tanto la paciente como el bebé a través de los medios establecidos.

Información adicional

Recordatorio para los prescriptores de cualquier fármaco antiepiléptico

- Se recomienda que al inicio y como parte de la revisión anual recomendada para pacientes con epilepsia, discutir los riesgos asociados con los medicamentos antiepilépticos y con la epilepsia no tratada durante el embarazo y revisar su tratamiento de acuerdo con la condición clínica y las circunstancias.
- Derivar urgentemente a cualquier persona que esté planeando un embarazo o que se sospeche que esté embarazada para recibir asesoramiento especializado sobre su tratamiento antiepiléptico.
- Si un paciente planea tener un bebé, ofrézcale 5mg por día de ácido fólico antes de cualquier posibilidad de embarazo.

Situación en Panamá

En el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han recibido notificaciones de sospecha de reacciones adversas de medicamentos conteniendo pregabalina no relacionadas con las afectaciones señaladas en esta nota de seguridad.

Hasta el momento el Centro Nacional de Farmacovigilancia ha emitido una Nota de Seguridad del medicamento pregabalina.

- Nota N°007CNFV/DFV/DNFD del 19 de marzo de 2021 titulada “Pregabalina: Informes de depresión respiratoria grave”.

También se ha emitido una Nota de seguridad sobre uso de antiepilépticos en el embarazo:

- Nota N° 008/CNFV/DFV/DNFD del 19 de marzo de 2021 titulada “Fármacos antiepilépticos en el embarazo (Lamotrigina y Levetiracetam): asesoramiento actualizado tras una revisión exhaustiva de seguridad”.

Recomendación del Centro Nacional de Farmacovigilancia:

Se exhorta a los profesionales de la salud tomar en consideración la información de seguridad comunicada en esta nota de seguridad. A los pacientes se les recomienda consultar al profesional de la salud por cualquier duda o inquietud sobre su terapia.

Solicitar a los fabricantes del producto incluir en la monografía e insertos la información de seguridad antes señalada, para así advertir oportunamente sobre los riesgos con el uso de este medicamento.

Ante las sospechas de reacciones adversas, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSAL), a través de los formularios correspondientes. Se les recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Al informar, proporcione la mayor cantidad de información relevante posible, entre ellas la información sobre el número de lote, fechas del tratamiento, el historial médico, descripción de los medicamentos concomitantes, las fechas de inicio y finalización de la reacción adversa y la marca del producto.

Fuentes Bibliográficas

- La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) [En línea] < https://www.gov.uk.translate.google.com/translate?hl=es&pt=es&sl=en&tl=es&tr_pto=sc > [Consultada: 27/04/2022].
- Medline Plus de Estados Unidos. [En línea] < <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a605045-es.html> > [Consultada: 27/04/2022].
- Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá [en línea] [Consultada: 27/04/2022].

PD.: El objetivo de esta alerta es difundir la información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. En esta alerta se incluye traducción no oficial del texto original. Por lo que sólo es de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá la información contenida en el texto en su idioma original.

-----Última Línea-----aqv