
GUÍA DE
FÁRMACOS
EN EMBARAZO,
LACTANCIA Y FERTILIDAD

Edición
2022

COORDINADORA:

Estela García Martín

Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes. Madrid

AUTORES:

Arantxa Ais Larisgoitia

Hospital Gregorio Marañón. Madrid

Joaquín Borrás Blasco

Hospital de Sagunto

Pablo de la Cruz Murie

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Olatz Ibarra Barrueta

Hospital de Urduliz- Alfredo Espinosa. OSI Uribe.Urduliz. Bizkaia

Piedad López Sánchez

Hospital General de Tomelloso

Vicente Merino Bohórquez

Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla

Emilio Monte Boquet

Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Esther Ramírez Herráiz

Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Nuria Rudí Sola

Hospital de Granollers

Reyes Serrano Jiménez

Hospital Universitario de Valme, Sevilla

Míriam Casellas Gibert

Hospital Universitari de Bellvitge

Tomás Palanques Pastor

Hospital Universitari i Politècnic La Fe

EDITA: SEFH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

ISBN: 978-84-09-18072-1

DEPÓSITO LEGAL: M. 14640-2020



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	PÁG. 07
CAPÍTULO 01: TRATAMIENTOS TÓPICOS	
- TRATAMIENTOS TÓPICOS	PÁG. 11
- PIMECROLIMUS	PÁG. 17
CAPÍTULO 02: ANTIINFLAMATORIOS	
- AINES CLÁSICOS	PÁG. 23
- INHIBIDORES COX-2	PÁG. 27
CAPÍTULO 03: INMUNOSUPRESORES	
- AMINOSALICILATOS	PÁG. 33
- TIOPURINAS	PÁG. 37
- CORTICOIDES	PÁG. 43

- METROTEXATE	PÁG. 47
- CICLOSPORINA A	PÁG. 51
- TACROLIMUS	PÁG. 55
- MICOFENOLATO DE MOFETILO	PÁG. 59
- HIDROXICLOROQUINA	PÁG. 63
- LEFLUNOMIDA	PÁG. 67
- ACITRETINA	PÁG. 71
- APREMILAST	PÁG. 75
- TOFACITINIB	PÁG. 79
- BARICITINIB	PÁG. 83
- UPADACITINIB	PÁG. 85

CAPÍTULO 04: TERAPIA BIOLÓGICA

- ADALIMUMAB	PÁG. 89
- ETANERCEPT	PÁG. 93
- INFLIXIMAB	PÁG. 97
- CERTOLIZUMAB	PÁG.101
- GOLIMUMAB	PÁG.105
- ANAKINRA	PÁG.109
- ABATACEPT	PÁG.113
- TOCILIZUMAB	PÁG.117
- SARILUMAB	PÁG.121
- RITUXIMAB	PÁG.123
- USTEKINUMAB	PÁG.127
- VEDOLIZUMAB	PÁG.131
- SECUKINUMAB	PÁG.135
- IXEKIZUMAB	PÁG.139

- BRODALUMAB	PÁG.143
- GUSELKUMAB	PÁG.147
- RISANKIZUMAB	PÁG.149
- TILDRAKIZUMAB	PÁG.151
- BELIMUMAB	PÁG.155
- DUPILUMAB	PÁG.159
- OMALIZUMAB	PÁG.161

CAPÍTULO 05: ANEXO – TABLAS

- TABLA 1. TRATAMIENTOS TÓPICOS.	PÁG.167
- TABLA 2. INMUNOMODULADORES	PÁG.167
- TABLA 3. ANTINFLAMATORIOS.	PÁG.168
- TABLA 4. TERAPIAS BIOLÓGICAS	PÁG.169

ÍNDICE POR ORDEN ALFABÉTICO

ABATACEPT	PÁG.113
ACITRETINA	PÁG. 71
ADALIMUMAB	PÁG. 89
AINES CLÁSICOS	PÁG. 23
AMINOSALICILATOS	PÁG. 33
ANAKINRA	PÁG.109
APREMILAST	PÁG. 75
BARICITINIB	PÁG. 83
BELIMUMAB	PÁG.155
BRODALUMAB	PÁG.143
CERTOLIZUMAB	PÁG.101
CICLOSPORINA A	PÁG. 51

CORTICOIDES	PÁG. 43
DUPIILUMAB	PÁG.159
ETANERCEPT	PÁG. 93
GOLIMUMAB	PÁG.105
GUSELKUMAB	PÁG.147
HIDROXICLOROQUINA	PÁG. 63
INFLIXIMAB	PÁG. 97
INHIBIDORES COX-2	PÁG. 27
IXEKIZUMAB	PÁG.139
LEFLUNOMIDA	PÁG. 67
MICOFENOLATO DE MOFETILO	PÁG. 59
METROTEXATE	PÁG. 47
OMALIZUMAB	PÁG.161
PIMECROLIMUS	PÁG. 17
RISANKIZUMAB	PÁG.149
RITUXIMAB	PÁG.123
SARILUMAB	PÁG.121
SECUKINUMAB	PÁG.135
TACROLIMUS	PÁG. 55
TILDRAKIZUMAB	PÁG.151
TIOPURINAS	PÁG. 37
TOCILIZUMAB	PÁG.117
TOFACITINIB	PÁG. 79
TRATAMIENTOS TÓPICOS	PÁG. 11
UPADACITINIB	PÁG. 85
USTEKINUMAB	PÁG.127
VEDOLIZUMAB	PÁG.131

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario es el responsable de la protección del organismo frente a enfermedades infecciosas. También nos defiende frente a diversos agentes externos que provocan su activación, como pueden ser elementos extraños y/o patógenos y fallos en el control del crecimiento y diferenciación celular, con la finalidad de instaurar la homeostasis. La respuesta inmunitaria se lleva a cabo mediante dos mecanismos complementarios como son la inmunidad innata, de carácter inmediato, amplia especificidad y sin memoria; y la inmunidad adaptativa que requiere más tiempo para ejercer su acción, con especificidad restringida y memoria inmunológica. No obstante, en situaciones patológicas dichos mecanismos protectores frente a agentes externos o internos son los responsables de provocar lesiones tisulares o enfermedades (1-3).

Las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID: immune-mediated inflammatory disease) son un grupo de enfermedades consecuencia de una inflamación crónica sistémica, causada por una alteración del sistema inmune que puede afectar a distintos órganos. Incluye enfermedades tan heterogéneas como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la psoriasis, la espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, la hidradenitis supurativa, el lupus o la uveítis.

La prevalencia de estas patologías en su conjunto es difícil de concretar, no obstante, según datos recientes, se estima que entre 6-7 personas de cada 100 padecieron alguna de las IMID más relevantes durante el 2017. Estos datos nacionales son similares a los ya conocidos en otros países europeos. Las IMID con mayor prevalencia fueron la psoriasis (2,69%, IC 95% (2,32-3,06)) y la artritis reumatoide (1,07%, IC 95% (0,70-1,44)) (4).

Los continuos avances clínicos y terapéuticos de estas patologías han posibilitado la caracterización de las mismas como enfermedades de curso crónico. La evolución en los diagnósticos y de conocimiento sobre las IMID han permitido un mayor control sobre las mismas repercutiendo en la calidad de vida de los pacientes que las sufren. Cabe destacar que la prevalencia de estas enfermedades es mayor en mujeres y en edad fértil (18-40 años). Hace unos años el deseo gestacional se encontraba en discrepancia con el tratamiento

activo y un buen control de las IMID (5, 6). Actualmente, gracias al enorme arsenal terapéutico disponible y los estudios en práctica clínica, la gestación, lactancia y consultas de fertilidad son temas a abordar por los equipos multidisciplinares encargados del tratamiento de estos pacientes. La utilización de estos medicamentos plantea muchas preguntas a mujeres con deseo genésico o ya embarazadas acerca de si deben mantener o retirar el tratamiento, el riesgo que conlleva para los recién nacidos y sus madres y la seguridad a largo plazo.

Esta guía pretende mostrar la evidencia disponible de los diferentes tratamientos autorizados para las IMID que afectan a dermatología, reumatología y digestivo en situaciones especiales como son la gestación y lactancia, y su influencia en la fertilidad de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 8ª ed. Madrid 2015.
- Travis J. ORIGINS On the Origin of The Immune System. Science. 2009;324(5927):580-2.
- Ludwig RJ, Vanhoorelbeke K, Leyboldt F, Kaya Z, Bieber K, McLachlan SM, et al. Mechanisms of Autoantibody-Induced Pathology. Frontiers in Immunology. 2017;8.
- Puig L, Ruiz de Morales JG, Dauden E, Luis Andreu J, Cervera R, Adan A, et al. Prevalence of ten Immune-mediated inflammatory diseases (IMID) in Spain. Revista Espanola De Salud Publica. 2019;93.
- Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E. Pregnancy and autoimmune diseases. Medicina Clinica. 2017;148(4):161-3.
- Danza A, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Pregnancy in systemic autoimmune diseases: Myths, certainties and doubts. Medicina Clinica. 2016;147(7):306-12.

CAPÍTULO 01

TRATAMIENTOS TÓPICOS

TRATAMIENTOS TÓPICOS
PIMECROLIMUS

1. INDICACIONES

Psoriasis.

2. EMBARAZO

Salicilatos y emolientes: No tienen contraindicaciones en general y pueden ser utilizados en el embarazo y para uso pediátrico.

Aunque la absorción sistémica es muy pequeña, debe valorarse la relación riesgo/beneficio, ya que los AINEs, especialmente durante el tercer trimestre, pueden producir distocia, retrasar el parto y ocasionar el cierre prematuro del *ductus arteriosus*. Se recomienda evitar altas concentraciones (>3%), grandes cantidades (>20 g/día) o usarlo bajo oclusión.

Antralina o ditranol: No se disponen de datos en humanos, por lo que se recomienda no utilizar durante el embarazo. Se recomienda suspender el tratamiento 4 semanas antes del embarazo.

Análogos de vitamina D: La toxicidad maternal de la vitamina D puede conllevar riesgos teratogénicos. Se recomienda usar dosis inferiores a 25-50 g/semana durante 3-4 semanas. Se acepta su uso únicamente después de una **adecuada valoración de la relación riesgo/beneficio**.

Retinoides tópicos: **potencialmente teratógeno** (categoría X), por lo que antes de iniciar el tratamiento debe realizarse test de embarazo y usar contracepción durante la terapia. Sin embargo, en los estudios preclínicos no tiene efectividad teratogena, mutagénica ni carcinógena a las dosis utilizadas, aunque puede producirse teratogenicidad si se aplica en más del 20% de la superficie corporal. Retirar el tratamiento 4 semanas antes del embarazo.

Fototerapia:

- UVB y UVBBE **parece ser segura durante el embarazo**. Sin embargo, puede haber depleción de folato materno, por lo que se recomienda suplementación con ácido fólico.
- UVA: en un estudio que incluía 107 pacientes se detectaron casos de parto prematuro y anomalías fetales. Se recomienda **evitar durante el embarazo**.

3. LACTANCIA

Salicilatos y emolientes: aunque es muy poco probable que alcance cantidades significativas en la leche materna, debe valorarse la relación riesgo/beneficio.

La absorción sistémica depende de la concentración del producto empleado y del tiempo utilizado y puede llegar a ser del 10 al 25% de lo aplicado sobre la piel. Se recomienda no utilizar durante la lactancia en grandes extensiones de piel ni por períodos prolongados. Sí que hay datos acerca de la eliminación de ácido acetilsalicílico en leche materna, siendo clínicamente insignificante. No aplicar sobre el pecho para evitar que el lactante lo ingiera; en caso necesario, aplicar tras una toma y limpiar bien con agua antes de la próxima.

Antralina o ditranol: lo poco que se absorbe por la piel, es eliminado en pocos minutos por los riñones, con lo que los niveles plasmáticos son muy bajos. Se recomienda evitar su aplicación cerca del pecho puesto que puede ser **irritante** para la piel del recién nacido. **Probablemente compatible con la lactancia**.

Análogos de vitamina D: puede ser irritante para la piel del neonato. Evitar aplicación en el pecho. Dada su escasa absorción, los niveles plasmáticos son indetectables o muy bajos, por lo que es improbable el paso de cantidades significativas a leche. Se trata además de un derivado de la vitamina D3 con escaso efecto sobre el metabolismo del calcio. No se han observado alteracio-

nes significativas de los niveles de calcemia, a condición de respetar las dosis máximas recomendadas. **Compatible con la lactancia.**

Retinoides tópicos:

- Tazaroteno: absorción transcutánea mínima. Precaución si se aplica en más del 20% de superficie corporal. **Probablemente compatible con la lactancia.**
- Tretinoína y adapaleno: no existen datos de excreción en leche materna. La pequeña dosis y la escasa absorción plasmática de la mayoría de preparaciones dermatológicas tópicas hacen poco probable el paso de cantidad significativa a leche materna. No aplicar sobre el pecho o limpiar bien antes de amamantar. **Riesgo muy bajo durante la lactancia.**

Fototerapia:

- UVB parece ser segura durante la lactancia. Se recomienda el uso de protectores solares en el pecho.
- UVA: no existen datos, se recomienda retrasar la lactancia 5h desde la última dosis.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

Ninguna.

5. FERTILIDAD MASCULINA

Tretinoína: estudios en animales no han demostrado efectos sobre la fertilidad. No existen precauciones de uso específicas.

Adapaleno: estudios en animales no muestran efectos adversos en fertilidad.

6. FERTILIDAD FEMENINA

Tretinoína: estudios en animales no muestran efectos adversos en fertilidad.

Adapaleno: estudios en animales no muestran efectos adversos en fertilidad.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Antralina o ditranol: se recomienda suspender el tratamiento 4 semanas antes del embarazo.

Retinoides tópicos: retirar el tratamiento 4 semanas antes del embarazo.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II. Lactation. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Mar;70(3):417.e1-10; quiz 427.
- Hoffman MB, Farhangian M, Feldman SR. Psoriasis during pregnancy: characteristics and important management recommendations. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2015;11(6):709-20.
- Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(4):216-26.
- Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):643-59.
- Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al.

Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. Australasian Journal of Dermatology. 2018;59(2):86-100.

1. INDICACIONES

Tratamiento de pacientes de 2 o más años de edad con dermatitis atópica leve o moderada en los que no se aconseja o no es posible el tratamiento con corticosteroides tópicos.

2. EMBARAZO

No existen datos suficientes sobre el uso de en mujeres embarazadas. Los estudios de aplicación dérmica en animales no evidenciaron efectos nocivos ni directos ni indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal. Se ha observado toxicidad en la reproducción en los estudios en animales después de una administración oral. Teniendo en cuenta el grado mínimo de absorción de pimecrolimus tras la aplicación tópica de pimecrolimus, el posible riesgo para los seres humanos se considera limitado. No obstante, no debe ser utilizado durante el embarazo.

No se recomienda su uso durante el embarazo.

3. LACTANCIA

No se realizaron estudios de excreción láctea en animales tras la aplicación tópica y no se ha estudiado el uso en mujeres lactantes. Se desconoce si pimecrolimus se excreta en la leche tras la aplicación tópica.

No obstante, teniendo en cuenta el grado mínimo de absorción de pimecrolimus tras la aplicación tópica, el posible riesgo para los seres humanos se considera limitado. Deberá tenerse precaución cuando se administre a mujeres lactantes.

En madres lactantes puede utilizarse pimecrolimus pero éste no debe aplicarse sobre los senos para evitar la ingestión oral no intencionada por el recién nacido.

Datos de registros:

En lactantes (de 3 a 23 meses de edad), la concentración sanguínea más elevada medida en un paciente fue de 2,6 ng/ml. En cinco niños tratados durante un año, las concentraciones sanguíneas fueron constantemente bajas (la concentración sanguínea máxima en un paciente fue de 1,94 ng/ml). En ningún paciente, la concentración sanguínea aumentó durante los doce meses de tratamiento.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

Teniendo en cuenta el grado mínimo de absorción, es improbable que se produzca una potencial interacción sistémica con las vacunas, aunque no se ha estudiado esta interacción. Por lo tanto, en pacientes con enfermedad extensa, se recomienda administrar las vacunas durante los intervalos libres de tratamiento.

No se ha estudiado y, por lo tanto, no está recomendada la aplicación de pimecrolimus sobre las zonas donde se ha administrado una vacuna mientras persista la reacción local.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No hay datos clínicos relativos a los efectos de pimecrolimus sobre la fertilidad en el hombre o la mujer.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No hay datos clínicos relativos a los efectos de pimecrolimus sobre la fertilidad en el hombre o la mujer.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

No existen datos suficientes. **No se recomienda su uso durante el embarazo.**

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Elidel fecha revisión 25/07/19 https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65029/FT_65029.html
- Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. Int J Womens Dermatol. 2019;5(4):216-26.

CAPÍTULO 02



ANTIINFLAMATORIOS

AINEs CLÁSICOS
INHIBIDORES COX-2

1. INDICACIONES

Enfermedades reumatológicas: artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva, gota en estados agudos.

2. EMBARAZO

Evaluados de forma general, los AINEs no han mostrado efectos teratogénicos ni mayor riesgo de aborto cuando se utilizan durante el primer trimestre del embarazo.

Sin embargo, su uso en el tercer trimestre puede provocar cierre prematuro del ductus arterioso (es reversible después de 24–48 horas de discontinuar el tratamiento), hipertensión pulmonar, anuria neonatal y oligohidramnios (se revierte 1 semana después de cesar la medicación). La severidad de la hipertensión pulmonar es dependiente de la dosis y se ha asociado con la exposición a AAS, naproxeno, ibuprofeno y nimesulida durante el tercer trimestre. Además, puede provocar disminución de la agregación plaquetaria en el feto, incrementando el riesgo de hemorragia intracraneal en prematuros o neonatos de bajo peso.

Las embarazadas que toman AINEs pueden tener más anemia, gestación más prolongada, nacimientos complicados e incremento de la incidencia de hemorragia pre y posparto. Las dosis altas de aspirina (más de 3 g) inhiben la contractibilidad uterina y prolongan la gestación, mientras que dosis bajas usadas como agente antiplaquetario para tratar pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolipídico (SAF) y pérdida fetal recurrente, han mostrado ser seguras durante el embarazo.

El uso crónico de AINEs debe evitarse en el embarazo, especialmente en el tercer trimestre, debiendo suspenderse a partir de la semana 32 de gestación.

El acetaminofeno (paracetamol) es comúnmente utilizado durante el embarazo.

Estudios experimentales en animales y estudios de cohorte prospectiva en humanos, no mostraron incremento de malformaciones a las dosis terapéuticas usadas. Existe evidencia que sugiere una asociación positiva aunque débil, del uso de paracetamol prenatal y cuadros de alergia y asma en niños, adolescentes y en etapas adultas de la vida. El mecanismo propuesto de esta asociación está basado en la teoría de que el acetaminofeno puede disminuir los niveles de glutatión en el pulmón, produciendo daño oxidativo e inflamación.

En el caso de **indometacina** se recomienda restringir su utilización a un máximo de dos días, a partir de ahí sería considerada dentro de la categoría D.

Los AINEs se consideran bastantes seguros durante los dos primeros trimestres de embarazo.

3. LACTANCIA

Los AINEs pueden utilizarse durante la lactancia, en especial aquellos con los que se cuenta con más experiencia como ibuprofeno, diclofenaco o naproxeno, sin embargo, existe cierto riesgo de ictericia y kernícterus.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

Ninguna.

5. FERTILIDAD MASCULINA

Se han encontrado resultados comparables en pacientes en tratamiento con AINEs, sulfasalazina y combinación de sulfasalazina y metotrexato.

En otro estudio que incluía 1376 hombres en tratamiento con AINEs se observó una reducción en el volumen seminal, concentración de esperma, calidad y motilidad dependiente de dosis.

6. FERTILIDAD FEMENINA

Su uso puede retrasar o prevenir la ruptura de los folículos ováricos, lo que se ha asociado con infertilidad reversible en algunas mujeres.

En mujeres jóvenes que utilicen AINEs de forma continuada y estén intentando concebir, se debería advertir sobre su potencial efecto adverso no deseado sobre la fertilidad, tal como se recoge en las fichas técnicas.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Los AINEs se consideran bastantes seguros durante los dos primeros trimestres de embarazo.

8. BIBLIOGRAFÍA

- A. M. Sapag Durán y G. Nasswetter. Rev Arg Reumatol. 2012;23(4): 62-70. Riesgo de drogas antirreumáticas frecuentemente usadas durante el embarazo.
- Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. Int J Womens Dermatol. 2019;5(4):216-26.
- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Semin Arthritis Rheum. 2018;48:343-355. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature.

1. INDICACIONES

Artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y dolor y signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda.

2. EMBARAZO

Los inhibidores de la COX-2 se incluyen dentro de la categoría de riesgo en embarazo C porque tienen riesgo incrementado de cierre prematuro del ductus arterioso además de otros efectos colaterales en el feto. Durante el tercer trimestre de embarazo se consideran categoría D.

Se desconocen los riesgos potenciales en humanos durante el embarazo. Al igual que otras especialidades farmacéuticas que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso durante el último trimestre.

Estudios clínicos:

Un estudio observacional comparó 174 mujeres en tratamiento con coxibs durante el primer trimestre de embarazo frente a 521 sin dicha exposición. No se encontraron diferencias significativas en los abortos espontáneos, mientras que sí fueron superiores los abortos electivos en el grupo de pacientes expuestas. Las características de la población neonatal y duración del embarazo fueron similares. Las anomalías congénitas se observaron con mayor frecuencia en mujeres embarazadas en tratamiento con inhibidores COX-2, no llegando a ser diferencias significativas.

Se concluye que no se trata de agentes teratógenos, pero dada la limitada experiencia de uso, se recomienda el uso de otras alternativas terapéuticas más seguras.

Se debe interrumpir el tratamiento con etoricoxib durante el embarazo.

Debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandina **los inhibidores COX-2 se encuentran contraindicados en el embarazo.**

3. LACTANCIA

Celecoxib: se excreta en muy baja cantidad en leche materna. **De forma general se le considera seguro y compatible con la lactancia.**

Etoricoxib: La evidencia y / o el consenso de expertos han demostrado efectos dañinos cuando se usan durante la lactancia. **Es más seguro utilizar otros antiinflamatorios de seguridad comprobada en la lactancia.**

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

Ninguna.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No hay datos (se hace referencia a estudios con AINEs).

6. FERTILIDAD FEMENINA

Puede retrasar o prevenir la ruptura de los folículos ováricos, lo que se ha asociado con infertilidad reversible en algunas mujeres.

No se recomienda su uso, ni el de cualquier fármaco con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intenten concebir.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Contraindicado en el embarazo en el tercer trimestre, valoren alternativa terapéutica en el resto del embarazo (interrumpir tratamiento durante el embarazo).

8. BIBLIOGRAFÍA

A. M. Sapag Durán y G. Nasswetter. Rev Arg Reumatol. 2012;23(4): 62-70. Riesgo de drogas antirreumáticas frecuentemente usadas durante el embarazo.

Dathe, K., Padberg, S., Hultsch, S. et al. Exposure to cox-2 inhibitors (coxibs) during the first trimester and pregnancy outcome: a prospective observational cohort study. Eur J Clin Pharmacol (2018) 74: 489.

Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Semin Arthritis Rheum. 2018;48:343-355. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature.

Adaptado de Ficha técnica Arcoxia fecha revisión 23/07/2019:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64930/FT_64930.html

Adaptado de Ficha técnica Celebrex fecha revisión 23/07/2019:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63073/FT_63073.html

CAPÍTULO 03

INMUNOSUPRESORES

AMINOSALICILATOS

TIOPURINAS

CORTICOIDES

METOTREXATO

CICLOSPORINA A

TACROLIMUS

MICOFENOLATO DE MOFETILO

HIDROXICLOROQUINA

LEFLUNOMIDA

ACITRETINA

APREMILAST

TOFACITINIB

BARICITINIB

UPADACITINIB

1. INDICACIONES

Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn.

2. EMBARAZO

Los aminosalicilatos y sus metabolitos acetilados atraviesan la placenta. Sulfasalazina inhibe la absorción y metabolismo del ácido fólico y puede causar deficiencia de ácido fólico.

Datos de registros:

En un metaanálisis donde incluyeron 2200 mujeres embarazadas de las cuales 642 utilizaron sulfasalazina o alguna droga relacionada, no se observaron aumentos de anomalías congénitas ni otros eventos adversos en el embarazo.

No se han descrito efectos adversos y se consideran de riesgo bajo (categoría B de la FDA).

Olsalazina (categoría C de la FDA): se encuentra asociada a bajo peso fetal, retraso en la formación ósea e inmadurez en los órganos fetales si se administra durante la organogénesis en animales.

NO hay estudios en mujeres por lo que sólo se recomienda si es claramente necesario.

Mesalazina (categoría B de la FDA): no se han observado malformaciones congénitas en estudios clínicos, pero sí partos prematuros, bajo peso fetal y nacidos muertos. Se desconoce si la causa en la enfermedad de la madre o el tratamiento. Si es necesario tomar mesalazina, evitar las formulaciones que contengan dibutilftalato (DBP): Asacol®.

Dado que la sulfasalazina tiene efectos antifólicos, es recomendable **no exceder dosis de 2 g/día e indicar ácido fólico en el período prenatal y durante todo el embarazo (añadir suplemento de ácido fólico 2 mg/día).**

3. LACTANCIA

Los aminosalicilatos pueden usarse durante la lactancia.

La cantidad que se excreta en la leche materna es muy pequeña, pero se han descrito casos de diarrea en lactantes e ictericia en el recién nacido.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

Ninguna.

5. FERTILIDAD MASCULINA

Se ha observado oligospermia e infertilidad en hombres tratados con sulfasalazina. Sin embargo, la suspensión de la medicación parece revertir estos efectos al cabo de 2-3 meses según ficha técnica.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No hay datos.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Seguro durante el embarazo.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Asacol fecha revisión 17/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78448/FT_78448.html
- Adaptado de Ficha técnica Claversal fecha revisión 17/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83162/FT_83162.html
- Adaptado de Ficha técnica Lixacol fecha revisión 17/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57726/FT_57726.html
- Adaptado de Ficha técnica Mezavant fecha revisión 17/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70144/FT_70144.html
- Adaptado de Ficha técnica Pentasa fecha revisión 17/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/77022/FT_77022.html
- Adaptado de Ficha técnica Salazopyrina fecha revisión 17/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/39681/FT_39681.html
- Adaptado de Ficha técnica Salofalk fecha revisión 17/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65772/FT_65772.html
- Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(4):216-26.
- Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol.* 2008;25:271-5.
- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48:343-355.

1. INDICACIONES

Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide severa y refractaria a tratamiento, psoriasis refractaria, enfermedades inflamatorias. Leucemia aguda (LLA y LMA).

2. EMBARAZO

Se ha demostrado que existe una transmisión de mercaptopurina y sus metabolitos de la madre al feto a través de la placenta y el líquido amniótico. Las concentraciones plasmáticas fetales no fueron significativas. La azatioprina atraviesa la barrera transplacentaria, pero el hígado del recién nacido no dispone de la enzima inosinato pirofosforilasa que es necesaria para convertir la azatioprina en su metabolito activo, mercaptopurina. Ésta podría ser la razón por la que el feto está protegido de la toxicidad de la droga durante la organogénesis.

Se han notificado casos de nacimiento prematuro y bajo peso al nacer tras la exposición materna a 6-mercaptopurina. También se han notificado anomalías congénitas y abortos tras la exposición materna o paterna. Se han registrado casos de leucopenia y/o trombocitopenia en varios neonatos cuyas madres habían recibido azatioprina durante el embarazo. Se recomienda extremar el control hematológico de la madre y reducir la dosis en caso de leucopenia durante el embarazo.

Datos de registros:

Un registro que incluye datos de 335 pacientes embarazadas demuestra que no existe un riesgo aumentado de anomalías congénitas o complicaciones relacionadas con el embarazo. Sin embargo, las infecciones en los niños de 9-12 meses fueron más comunes entre los expuestos a tiopurina en combinación con fármacos frente al factor de necrosis tumoral (anti-TNF) en comparación a la monoterapia con tiopurina.

Estudios clínicos:

Un estudio prospectivo llevado a cabo en 30 niños evaluó la calidad de vida, desarrollo psicosocial y riesgo de infecciones en niños de madres en tratamiento con azatioprina durante el embarazo, no se observó influencia directa entre el fármaco y esos factores.

Un estudio retrospectivo multicéntrico comparó una cohorte de 187 pacientes en tratamiento con tiopurinas frente a 66 con anti-TNF, no apreciándose diferencias en las complicaciones del embarazo entre ambos grupos.

Debido al mayor riesgo de infecciones retardadas en niños de madres en tratamiento combinado de **tiopurinas con anti-TNFs, se debe considerar suspender la tiopurina tras la concepción.**

No se recomienda iniciar tratamiento con tiopurinas durante el embarazo.

No debe administrarse a pacientes embarazadas o que puedan estarlo sin una evaluación minuciosa de sus riesgos y beneficios (categoría D).

3. LACTANCIA

Se ha detectado la presencia de 6-mercaptopurina en el calostro y en la leche materna de mujeres que recibían tratamiento con azatioprina y, por tanto, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con tiopurinas.

Estudios clínicos:

Según un estudio llevado a cabo en 8 mujeres en período de lactancia, se debe considerar la lactancia materna evitando un período de 4 horas desde la ingesta materna.

También se recomienda monitorizar el recuento de células plasmáticas de los lactantes a los 10-15 días después del inicio de la lactancia.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

Ninguno.

5. FERTILIDAD MASCULINA

Se desconoce el efecto del tratamiento de mercaptopurina en la fertilidad humana, pero se han dado casos de éxito de paternidad/maternidad tras recibir tratamiento durante la infancia o la adolescencia.

Se ha descrito oligospermia profunda transitoria tras la exposición a 6-mercaptopurina en combinación con corticosteroides.

Los pacientes en edad fértil, tanto hombres como mujeres, deben usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con azatioprina y durante al menos tres meses después de finalizar éste.

6. FERTILIDAD FEMENINA

Se desconoce el efecto del tratamiento de mercaptopurina en la fertilidad humana, pero se han dado casos de éxito de paternidad/maternidad tras recibir tratamiento durante la infancia o la adolescencia.

Los pacientes en edad fértil, tanto hombres como mujeres, deben usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con azatioprina y durante al menos tres meses después de finalizar éste.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Bajo riesgo en monoterapia durante el embarazo. Valorar riesgo/beneficio, suspender 3 meses antes.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Imurel fecha revisión 18/06/19: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/50043/FT_50043.html
- Adaptado de Ficha técnica Mercaptopurina Silver fecha revisión 18/06/19: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80570/FT_80570.html
- Adaptado de Ficha técnica Puri-Nethol fecha revisión 18/06/19: [file:///C:/Users/51100477C/Downloads/FT%20PURINETHOL%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/51100477C/Downloads/FT%20PURINETHOL%20(1).pdf)
- Adaptado de Ficha técnica Puri-Nethol fecha revisión 18/06/19: [file:///C:/Users/51100477C/Downloads/FT%20PURINETHOL%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/51100477C/Downloads/FT%20PURINETHOL%20(1).pdf)
- Adaptado de Ficha técnica Xaluprine fecha revisión 18/06/19: [file:///C:/Users/51100477C/Downloads/Ficha%20Tecnica%20Xaluprine%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/51100477C/Downloads/Ficha%20Tecnica%20Xaluprine%20(1).pdf)
- Biancone L, Annese V, Ardizzone S, Armuzzi A, Calabrese E, Caprioli F, et al. Safety of treatments for inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). *Digestive and Liver Disease*. 2017;49(4):338-58.
- Cury DB, Moss AC. Treatment of Crohn's disease in pregnant women: Drug and multidisciplinary approaches. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(27):8790-5.
- Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(4):216-26.
- Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug Safety and Risk of Adverse Outcomes for Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):451.
- McConnell RA, Mahadevan U. Pregnancy and the Patient with Inflammatory Bowel Disease Fertility, Treatment, Delivery, and Complications. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2016;45(2):285.

- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48:343-355.

1. INDICACIONES

Enfermedades reumáticas. Psoriasis. Enfermedad inflamatoria intestinal.

2. EMBARAZO

La hidrocortisona, cortisona, prednisolona y metilprednisolona se inactivan en la placenta. Por este motivo **su utilización en el embarazo se considera segura** para el feto y se clasifican en el grupo B.

Se recomienda que durante el primer trimestre se eviten las dosis altas (1-2 mg/kg) porque en un metaanálisis se relacionó su uso con un riesgo elevado de hendidura palatina. A dosis mayores de 20 mg/día pueden provocar hipoplasia de suprarrenales en el feto con insuficiencia suprarrenal transitoria tras el parto. Cuando se usan dosis mayores a 5-10 mg/día de prednisona existe mayor riesgo de diabetes gestacional, hipertensión arterial, edema, ruptura prematura de membrana y osteoporosis. También se ha asociado en algunos casos a nacimiento prematuro y retardo del crecimiento intrauterino.

La utilización crónica de corticoides provoca una supresión de la producción de ACTH, de tal forma que en situaciones de estrés se produce una insuficiencia suprarrenal y en el caso del parto (desde que se inician las contracciones) se debe asegurar una dosis de 75 mg de hidrocortisona intravenosa repartida en tres dosis o 15 mg de metilprednisolona. Si la situación es más grave como en el caso de una cesárea o enfermedad grave, las dosis necesarias de hidrocortisona pueden ser mayores (100 mg IV cada 8 horas). Durante los dos días siguientes al parto se reducirá la dosis hasta llegar a la pauta habitual.

Los corticoides como la dexametasona y la betametasona son clasificados en el grupo C. De cualquier forma, son de elección (preferible la betametasona) cuando se intenta tratar al feto intraútero. Con la exposición intraútero debe considerarse la administración de tratamiento esteroideo posnatal.

Hay pocos datos sobre el efecto de los preparados depot como la triamcinolona que se considera del grupo C por lo que debe evitarse.

Es recomendable el uso concomitante de corticoides con calcio y vitamina D para prevenir la osteoporosis.

3. LACTANCIA

Los corticoides se pueden administrar durante la lactancia, teniendo en cuenta que la toma de leche se debe posponer hasta 4 horas después de la última dosis, sobre todo si es superior a 20 mg de prednisona/día.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

Ninguna.

5. FERTILIDAD MASCULINA

Pueden reducir los niveles de testosterona, pero no ha demostrado alteraciones en la calidad del esperma.

Datos de estudios:

Un estudio en hombres con enfermedad de Crohn en tratamiento con sulfasalazina y/o corticoides, no se identificaron diferencias de fertilidad entre ambos grupos de pacientes.

Datos de registros

Datos de 1.477 hombres expuestos a prednisona, no mostraron un incremento de malformaciones debido a la exposición paterna.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No ha demostrado interferencia con la fertilidad femenina.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Utilización **posiblemente segura**.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Biancone L, Annese V, Ardizzone S, Armuzzi A, Calabrese E, Caprioli F, et al. Safety of treatments for inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). *Digestive and Liver Disease*. 2017;49(4):338-58.
- Kavanaugh A, Cush JJ, Ahmed MS, Bermas BL, Chakravarty E, Chambers C, et al. Proceedings from the American College of Rheumatology Reproductive Health Summit: the management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015; 67(3):313-25.
- Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(4):216-26.
- Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug Safety and Risk of Adverse Outcomes for Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):451.
- McConnell RA, Mahadevan U. Pregnancy and the Patient with Inflammatory Bowel Disease Fertility, Treatment, Delivery, and Complications. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2016;45(2):285.

- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Semin Arthritis Rheum. 2018;48:343-355. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature.
- Park -Willei L. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids. Teratology 2000,62:385-92.
- Ryu RJ, Easterling TR, Caritis SN, Venkataramanan R, Umans JG, Ahmed MS, et al. Prednisone Pharmacokinetics During Pregnancy and Lactation. J Clin Pharmacol. 2018 Sep;58(9):1223-1232.
- Zakhem GA, Motosko CC, Mu EW, Ho RS. Infertility and teratogenicity after paternal exposure to systemic dermatologic medications: A systematic review. Journal of the American Academy of Dermatology. 2019;80(4):957-69.

1. INDICACIONES

Artritis reumatoide, formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil activa y grave, psoriasis, artritis psoriásica grave, enfermedad de Crohn leve a moderada*.

*Presentaciones sin indicación para enfermedad de Crohn.

2. EMBARAZO

Ha demostrado un efecto teratógeno en humanos; se ha notificado que causa muerte fetal, abortos y/o anomalías congénitas, restricción del crecimiento intrauterino y malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo. Por lo tanto, se deben explicar a las mujeres en edad fértil los posibles riesgos de efectos para la reproducción, aborto y malformaciones congénitas.

Se debe confirmar la ausencia de embarazo antes de utilizarlo.

Si se trata a mujeres sexualmente maduras, se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos seis meses después.

Datos de registros:

Se han notificado abortos espontáneos en el 42,5% de las mujeres embarazadas expuestas al tratamiento con metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg/semana), comparado con una tasa del 22,5% en pacientes con la misma enfermedad tratadas con fármacos distintos a metotrexato.

Se observaron malformaciones congénitas importantes en el 6,6% de nacidos vivos de mujeres expuestas a dosis bajas de metotrexato (menos de 30 mg/semana) durante el embarazo, comparado con, aproximadamente, el 4% de los nacidos vivos de pacientes con la misma enfermedad tratadas con fármacos distintos a metotrexato.

No se dispone de datos suficientes sobre la exposición a metotrexato a dosis de más de 30 mg/semana durante el embarazo, pero cabe esperar tasas más altas de abortos espontáneos y malformaciones congénitas.

En los casos en los que se interrumpió el tratamiento con metotrexato antes de la concepción, se han notificado embarazos normales.

El metotrexato está contraindicado durante el embarazo en indicaciones no oncológicas (categoría X).

3. LACTANCIA

Su excreción en leche es inferior al 10% de las concentraciones que presenta en plasma materno, pero su larga vida media permite que se acumule en los tejidos de los neonatos. Por ello se encuentra **contraindicado en la lactancia**.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

Tiene cierta actividad inmunosupresora y puede disminuir la respuesta inmunológica a la vacunación concomitante. La vacunación con vacunas vivas debe evitarse durante el tratamiento.

5. FERTILIDAD MASCULINA

Se ha comunicado que el metotrexato causa oligospermia, durante el tratamiento y durante un breve período después de la interrupción del tratamiento, y que causa alteraciones de la fertilidad que afectan a la espermatogénesis durante el período de administración. No se sabe si la infertilidad puede revertirse en todos los hombres o mujeres afectados.

Se recomienda en mujeres y hombres con enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide o psoriasis suspender el metotrexato de 3 a 6 meses antes de un embarazo planificado.

Se recomienda la anticoncepción efectiva para los hombres durante la terapia y durante ≥ 3 meses después de la dosis final de metotrexato.

6. FERTILIDAD FEMENINA

Se relaciona con alteraciones de la menstruación y amenorrea en personas, durante el tratamiento y durante un breve período después de la interrupción del tratamiento, y que causa alteraciones de la fertilidad que afectan a la ovogénesis durante el período de administración. No se sabe si la infertilidad puede revertirse en todos los hombres o mujeres afectados. Se recomienda la anticoncepción efectiva para las mujeres durante la terapia y durante > 6 meses o al menos un ciclo ovulatorio después de la dosis final de metotrexato.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Contraindicado en el embarazo. Retirar 3-6 meses antes de la concepción y utilizar ácido fólico durante esos 4 meses y durante el embarazo.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Bertanel fecha revisión 23/07/19 https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71400/FT_71400.html
- Adaptado de Ficha técnica Glofer fecha revisión 23/07/19 https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/77220/FT_77220.html

- Adaptado de Ficha técnica Imeth fecha revisión 23/07/19: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79580/FT_79580.html
- Adaptado de Ficha técnica Methofill fecha revisión 23/07/19 https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80861/FT_80861.html
- Adaptado de Ficha técnica Metoject fecha revisión 23/07/19: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78632/FT_78632.html
- Adaptado de Ficha técnica Nordimet fecha revisión 23/07/19: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161124004/FT_1161124004.html
- Adaptado de Ficha técnica Quinux fecha revisión 23/07/19: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79126/FT_79126.html
- Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(4):216-26.
- Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug Safety and Risk of Adverse Outcomes for Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017;152(2):451.
- McConnell RA, Mahadevan U. Pregnancy and the Patient with Inflammatory Bowel Disease Fertility, Treatment, Delivery, and Complications. *Gastroenterology Clinics of North America.* 2016;45(2):285.
- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Semin *Arthritis Rheum.* 2018;48:343-355. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature.
- Zakhem GA, Motosko CC, Mu EW, Ho RS. Infertility and teratogenicity after paternal exposure to systemic dermatologic medications: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019;80(4):957-69.

1. INDICACIONES

Artritis reumatoide activa grave, psoriasis grave en pacientes en los que la terapia convencional resulta inadecuada o ineficaz y dermatitis atópica grave cuando se requiera una terapia sistémica.

2. EMBARAZO

La experiencia en mujeres embarazadas es limitada. Las mujeres embarazadas en tratamiento inmunosupresor después del trasplante, incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, tienen un riesgo de parto prematuro (<37 semanas).

Se dispone de datos limitados de niños expuestos intraútero a la ciclosporina, hasta que cumplieron 7 años de edad aproximadamente. En estos niños, la función renal y presión sanguínea fueron normales. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y, por lo tanto, la ciclosporina no se debe utilizar durante el embarazo a **no ser que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto**. También se debe tener en cuenta en mujeres embarazadas el contenido en etanol de las presentaciones con ciclosporina. Ciqorin® contiene aproximadamente un 14,7% de etanol. Una dosis de 500 mg contiene 797,5 mg de etanol, lo que equivale a cerca de 20 mL de cerveza o 8 ml de vino por dosis. Sandimmun Neoral® contiene aproximadamente 12% de etanol en volumen (alcohol). Una dosis de 500 mg de Sandimmun Neoral® contiene 500 mg de etanol, equivalente a cerca de 15 ml de cerveza o 5 ml de vino. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en período de lactancia.

La ciclosporina se clasifica en la categoría C de la FDA. Con la experiencia acumulada en pacientes gestantes con ciclosporina por trasplante renal no se ha evidenciado un aumento de teratogenicidad. Dado que la hipertensión arterial

es un evento adverso común con la ciclosporina A, se debe de usar con extrema precaución, sobre todo cuando se inicia en etapas tardías del embarazo.

Estudios clínicos:

Algunos estudios sugieren que el uso de ciclosporina A puede estar asociado a nacimiento prematuro y bajo peso al nacer, aunque esto no ha sido confirmado en metaanálisis posteriores.

En los casos notificados de ciclosporina A en mujeres embarazadas con LES, tampoco hubo complicaciones maternas ni fetales.

La ciclosporina debe utilizarse en el embarazo cuando el beneficio aportado sea superior al riesgo y con especial control al final del embarazo.

3. LACTANCIA

La ciclosporina pasa a la leche materna.

También se debe tener en cuenta en mujeres en período de lactancia el contenido en etanol de las formulaciones de ciclosporina.

Las madres en tratamiento con ciclosporina no deben amamantar debido al potencial de ciclosporina para causar reacciones adversas graves en los lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio del tratamiento para la madre.

Contraindicado durante la lactancia (Ficha técnica).

Según datos obtenidos de niños amamantados bajo el tratamiento con ciclosporina, no se detectaron o se detectaron niveles subterapéuticos del fármaco y no se observaron efectos adversos, por lo que las recomendaciones de EULAR y Embryotox consideran la lactancia factible.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

Durante el tratamiento con ciclosporina, la vacunación puede ser menos eficaz. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

5. FERTILIDAD MASCULINA

Los datos disponibles proceden de pacientes trasplantados, donde se evidencian parámetros de esperma normales a los 2 años tras el trasplante para el que recibieron tratamiento con ciclosporina. No se detecta un incremento de malformaciones congénitas ni otros resultados en los niños gestados de padres expuestos a ciclosporina.

Por lo tanto, se concluye que en dosis inferiores a 2 mg/kg/día el tratamiento con ciclosporina no ha mostrado impacto negativo en la fertilidad masculina ni daño en niños con exposición paterna.

No obstante, dada la escasez de datos relacionados con una posible teratogenicidad se aconseja que los hombres suspendan este fármaco tres meses antes de intentar la concepción.

6. FERTILIDAD FEMENINA

Un estudio en comparación con tacrolimus, muestra parámetros hormonales normales en las mujeres en tratamiento.

Una revisión de un grupo australiano recomienda suspender el tratamiento dos días previamente a la concepción.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Monitorizar estrechamente en mujeres embarazadas, limitando su uso cuando el beneficio supere al riesgo a aportar.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Sandimmun neoral fecha revisión 24/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60320/FT_60320.html
- Adaptado de Ficha técnica Ciqorin fecha revisión 24/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78331/FT_78331.html
- Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(4):216-26.
- Leroy C, Rigot J-M, Leroy M, Decanter C, Le Mapihan K, Parent A-S, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2015;10.
- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Semin Arthritis Rheum. 2018;48:343-355. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature.
- Puchner A, Grochening HP, Sautner J, Helmy-Bader Y, Juch H, Reinisch S, et al. Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131:29-44.
- Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australasian Journal of Dermatology.* 2018;59(2):86-100.

1. INDICACIONES

Enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, dermatitis atópica, enfermedad de Behçet, artritis reumatoide (indicaciones no recogidas en ficha técnica).

2. EMBARAZO

El tacrolimus se clasifica en la categoría C de la FDA. Datos en humanos demuestran que tacrolimus es capaz de atravesar la placenta. Los datos disponibles limitados de receptores de trasplante de órganos no muestran ninguna evidencia de un aumento del riesgo de reacciones adversas durante y al finalizar el embarazo con tacrolimus comparado con otros inmunosupresores. Sin embargo, se han notificado casos de abortos espontáneos. Hasta el momento no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes. Debido a la necesidad de tratamiento, se puede considerar tacrolimus en mujeres embarazadas cuando no existe ninguna alternativa más segura y cuando los beneficios potenciales justifican el riesgo para el feto.

En caso de exposición en el útero, se recomienda monitorizar los potenciales efectos adversos de tacrolimus en el recién nacido (especialmente los efectos en los riñones). Existe un riesgo de parto prematuro (< 37 semanas) (incidencia en 66 de 123 nacimientos, i.e. 53,7%; sin embargo, los datos mostraron que la mayoría de los recién nacidos al nacer tenían un peso normal para su tiempo de gestación) así como de hiperpotasemia en el recién nacido (incidencia en 8 de cada 111 neonatos, es decir 7,2%), que sin embargo se normaliza de forma espontánea.

Estudios clínicos:

Una revisión recoge una serie de 100 mujeres embarazadas expuestas a tacrolimus, notificándose 4 anomalías congénitas (una de las cuales se atribuye al consumo materno de alcohol).

En comparación con ciclosporina, tacrolimus presenta menor riesgo de hipertensión en la embarazada, pero una mayor incidencia de hiperglucemia neonatal.

Tacrolimus debe utilizarse en el embarazo cuando **el beneficio aportado sea superior al riesgo** y no existan alternativas terapéuticas seguras.

3. LACTANCIA

Los datos en humanos demuestran que tacrolimus se excreta en la leche materna. Como no es posible descartar los efectos perjudiciales sobre el recién nacido, las pacientes no deben amamantar a sus hijos mientras estén bajo tratamiento con tacrolimus.

Datos limitados reflejan bajos niveles en leche materna y lo consideran compatible con la lactancia, a la vez que recomiendan monitorizar sus niveles en los niños.

No se recomienda su uso durante la lactancia, según ficha técnica.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

Los inmunosupresores pueden influir sobre la respuesta a la vacunación, y, por ello, las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con tacrolimus. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

5. FERTILIDAD MASCULINA

Se asocia con menor volumen y motilidad del esperma.

6. FERTILIDAD FEMENINA

Los datos proceden de estudios en pacientes trasplantadas. Se observa mayor riesgo de amenorrea y quistes ováricos en el primer año del trasplante.

Un estudio en comparación con ciclosporina, muestra parámetros hormonales normales en las mujeres en tratamiento.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Limitar su uso cuando el beneficio supere al riesgo, valorar alternativas más seguras durante el embarazo.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Cury DB, Moss AC. Treatment of Crohn's disease in pregnant women: Drug and multidisciplinary approaches. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(27):8790-5.
- Georgiou, G. K., Dounousi, E. and Harisis, H. V. (2016), Calcineurin inhibitors and male fertility after renal transplantation – a review. *Andrologia*, 48: 483-490.
- Leroy C, Rigot J-M, Leroy M, Decanter C, Le Mapihan K, Parent A-S, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10.
- Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug Safety and Risk of Adverse Outcomes for Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):451.

- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Semin Arthritis Rheum. 2018;48:343-355. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature.
- Puchner A, Grochening HP, Sautner J, Helmy-Bader Y, Juch H, Reinisch S, et al. Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation. Wien Klin Wochenschr. 2019; 131: 29-44.
- Adaptado de Ficha técnica Adoport fecha revisión 24/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71673/FT_71673.html
- Adaptado de Ficha técnica Advagraf fecha revisión 24/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/07387024/FT_07387024.pdf
- Adaptado de Ficha técnica Envarsus fecha revisión 24/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114935001/FT_114935001.html
- Adaptado de Ficha técnica Modigraf fecha revisión 24/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/09523001/FT_09523001.pdf
- Adaptado de Ficha técnica Prograf fecha revisión 24/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63189/FT_63189.html
- Adaptado de Ficha técnica Tacni fecha revisión 24/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73278/FT_73278.html

1. INDICACIONES

Enfermedades reumáticas.

2. EMBARAZO

Micofenolato de mofetilo está contraindicado durante el embarazo a menos que no haya disponible un tratamiento alternativo adecuado. No se debe empezar el tratamiento sin que se haya obtenido un resultado negativo en una prueba de embarazo para descartar el uso accidental en el embarazo.

Las pacientes mujeres en edad fértil deben ser conscientes del aumento del riesgo de pérdida del embarazo y de malformaciones congénitas al inicio del tratamiento y deben ser asesorados sobre la prevención y la planificación del embarazo.

Datos de registros

Micofenolato es un potente teratógeno humano con un aumento del riesgo de abortos espontáneos y malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo;

- Se han notificado abortos espontáneos en un 45 a un 49% de mujeres embarazadas expuestas a micofenolato mofetilo, comparado con la tasa notificada entre el 12 y 33% en pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al micofenolato mofetilo.
- Basado en la bibliografía, se produjeron malformaciones en el 23 a un 27% de los nacidos vivos en mujeres expuestas a micofenolato mofetilo durante el embarazo (comparado con el 2 al 3% de los nacidos vivos en la población general y con aproximadamente el 4 al 5% de los pacientes con trasplante de órgano sólido tratados con inmunosupresores distintos al micofenolato mofetilo).

Tras la comercialización se han observado malformaciones congénitas, incluyendo notificaciones de múltiples malformaciones, en hijos de pacientes expuestas durante el embarazo a micofenolato de mofetilo en combinación con otros inmunosupresores.

Las siguientes malformaciones se notificaron con más frecuencia.

- Anomalías del oído
- Cardiopatías congénitas como defectos de la pared auricular y ventricular
- Malformaciones faciales como labio leporino, paladar hendido, micrognatia, hipertelorismo orbitario
- Anomalías del ojo
- Malformaciones de los dedos
- Malformaciones traqueoesofágica
- Malformaciones del sistema nervioso como espina bífida
- Anomalías renales

Además, ha habido notificaciones aisladas de las siguientes malformaciones:

- Microftalmia
- Quiste congénito de plexo coroideo
- Agenesia del septum pellucidum
- Agenesia de nervio olfatorio

Uso contraindicado durante el embarazo.

3. LACTANCIA

Micofenolato de mofetilo está contraindicado en mujeres durante el período de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al micofenolato mofetilo en niños lactantes.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

Durante el tratamiento con micofenolato de mofetilo las vacunaciones pueden ser menos eficaces y se debe evitar el empleo de vacunas atenuadas de organismos vivos.

5. FERTILIDAD MASCULINA

El micofenolato no parece reducir la fertilidad masculina.

En un análisis reciente, se describen seis casos de anomalías congénitas como resultado de 45 embarazos en los que hubo exposición paterna a micofenolato. Dada la escasez de datos, **los hombres tratados con micofenolato deben suspender la medicación tres meses antes de intentar la concepción.**

Por otro lado, datos de registros no muestran un incremento en la incidencia de malformaciones congénitas en niños de padres expuestos.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No hay datos en humanos.

No se evidenció ningún efecto en la fertilidad y la reproducción de las ratas madre ni en la generación siguiente.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Se aconseja retirar el micofenolato **6 semanas antes de la concepción. Contraindicado durante el embarazo.**

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Cellcept fecha revisión 25/07/19 https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/96005002/FT_96005002.pdf
- Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(4):216-26.
- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Semin Arthritis Rheum. 2018;48:343-355. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature.
- Puchner A, Grochening HP, Sautner J, Helmy-Bader Y, Juch H, Reinisch S, et al. Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131:29-44.
- Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2016;75(5):795-810.

1. INDICACIONES

Tratamiento de artritis reumatoide aguda o crónica. Tratamiento de lupus eritematoso sistémico y discoide crónico.

* A partir de 6 años o peso superior a 35 kg.

2. EMBARAZO

Hidroxicloroquina atraviesa la barrera placentaria y se acumula en los tejidos con melanina del feto donde permanece por períodos prolongados. Como medida de precaución, es preferible evitar su uso durante el embarazo (categoría C).

La 4-aminoquinolina, en dosis terapéuticas, ha provocado daños en el sistema nervioso central incluyendo ototoxicidad, sordera congénita, hemorragia retiniana y pigmentación de la retina anormal.

Sin embargo, en pacientes con lupus eritematoso la retirada de hidroxicloroquina antes o durante el embarazo se ha asociado con un incremento en la actividad de la enfermedad.

Datos de registros

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos entre 300-1.000 embarazos) que indican que hidroxicloroquina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Estudios clínicos:

Si bien existen algunos casos de efectos tóxicos retinianos y auditivos con el uso de dosis altas de cloroquina (500 mg/día), esto no se ha demostrado en otros estudios realizados con dicho fármaco. No se han reportado casos de toxicidad de la retina ni ototoxicidad con la exposición prenatal. Actualmente, no

existe ningún estudio que demuestre un aumento del riesgo de malformaciones congénitas a las dosis utilizadas en las enfermedades del tejido conectivo (6,5 mg/kg/día).

En una revisión sistemática se incluyeron 12 estudios con un total de 588 nacidos vivos de madres tratadas con cloroquina o hidroxiclороquina durante el embarazo, no mostrando evidencia de toxicidad fetal ocular con el uso de antimaláricos.

Se sugiere el uso de hidroxiclороquina porque ha sido más estudiada en el embarazo sin demostrar efectos adversos y se acumula en menor cantidad que la cloroquina.

Hidroxiclороquina se puede considerar **posiblemente segura durante el embarazo a dosis de 6,5 mg/kg/día**.

3. LACTANCIA

Hidroxiclороquina se excreta en leche materna en cantidades muy pequeñas (2% - 4% de la dosis materna diaria), pero a las dosis terapéuticas no se esperan efectos en los niños en período de lactancia. Los recién nacidos son especialmente sensibles a los efectos de 4-aminoquinolinas.

Debido a la larga vida media y la alta dosis diaria de hidroxiclороquina debe esperarse una acumulación.

La Academia Americana de Pediatría la considera **compatible con la lactancia**. **No es así en el caso de la ACR (Colegio Americano de Reumatología)**.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

Vacunas de virus vivos atenuados: hidroxiclороquina puede disminuir la respuesta inmunológica e incrementar el riesgo de infección por los virus vacuna-

les. Por tanto, se recomienda evitar la vacunación con vacunas de virus vivos hasta al menos 3 meses después de la finalización del tratamiento con hidroxiquina.

5. FERTILIDAD MASCULINA

Se dispone de datos limitados en los que se considera compatible el tratamiento en hombres que intentan concebir.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No existen datos disponibles del efecto de la hidroxiquina sobre la fertilidad humana.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Hidroxiquina se considera posiblemente segura durante el embarazo.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Dolquine fecha revisión 29/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74904/FT_74904.html
- Adaptado de Ficha técnica Xanban fecha revisión 29/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81939/FT_81939.html
- Borba EF, Turrini-Filho JR, Kuruma KA, et al. Chloroquine gestational use in systemic lupus erythematosus: assessing the risk of child ototoxicity by pure tone audiometry. *Lupus* 2004;13:223-7.

- Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, Arthanari S, Cunningham J, Flanders L, Moore L, Crossley A, Purushotham N, Desai A, Piper M, Nisar M, Khamashta M, Williams D, Gordon C, Giles I; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1698-702.
- Kavanaugh A, Cush JJ, Ahmed MS, Bermas BL, Chakravarty E, Chambers C, et al. Proceedings from the American College of Rheumatology Reproductive Health Summit: the management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(3):313-25.
- Osadchy A, Ratnapalan T, Koren G. Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs: review of the literature. *The Journal of rheumatology*. 2011;38:2504-8.
- Ostensen M, Forger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nature reviews Rheumatology*. 2009;5:382-90.
- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48:343-355. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature.

1. INDICACIONES

Artritis reumatoide activa grave y artritis psoriásica activa.

2. EMBARAZO

Se sospecha que el metabolito activo de la leflunomida, el A771726, provoca graves defectos natales si se administra durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta 2 años después del mismo (período de espera) o hasta 11 días después del tratamiento (mediante procedimiento de lavado).

Es posible que el riesgo para el feto producido por la leflunomida disminuya si en el primer retraso de la menstruación se reducen los niveles plasmáticos del metabolito activo mediante la instauración de los procesos de eliminación.

Estudios clínicos:

En un reducido estudio prospectivo en mujeres (n=64) que se quedaron embarazadas involuntariamente mientras estaban tomando leflunomida durante un período de tiempo de no más de tres semanas después de la concepción y seguido de un procedimiento de eliminación del fármaco, no se observaron diferencias significativas ($p=0,13$) en la tasa total de defectos estructurales graves (5,4%) en comparación con cualquiera de los grupos comparativos (4,2% en el grupo en el que se presenta la enfermedad [n=108] y 4,2% en mujeres sanas embarazadas [n=78]).

En las mujeres en tratamiento con leflunomida que deseen quedarse embarazadas se recomienda uno de los siguientes procedimientos para asegurar que el feto no sea expuesto a concentraciones tóxicas de A771726 (concentración diana inferior a 0,02 mg/l):

- Período de espera: Es esperable que los niveles plasmáticos de A771726 sean superiores a 0,02 mg/l durante un período de tiempo prolongado.

La concentración de este metabolito podría descender por debajo de 0,02 mg/l después de aproximadamente 2 años tras la interrupción del tratamiento con leflunomida. Tras un período de espera de 2 años, se mide por primera vez la concentración plasmática de A771726. Después, tras un intervalo mínimo de 14 días, debe determinarse nuevamente la concentración plasmática de A771726. No se espera riesgo teratogénico si ambas concentraciones plasmáticas son inferiores a 0,02 mg/l.

- Procedimiento de lavado: Tras la suspensión del tratamiento con leflunomida: administrar 8 g de colestiramina, 3 veces al día, durante un período de 11 días. Como alternativa, administrar 50 g de carbón activo en polvo, 4 veces al día, durante un período de 11 días.

Sin embargo, incluso siguiendo cualquiera de los dos procedimientos de lavado, es necesario que se verifique que los niveles plasmáticos del metabolito son inferiores a 0,02 mg/l mediante la realización de dos análisis separados por un intervalo mínimo de 14 días y también se requiere un período de espera de un mes y medio desde la primera medición en la que se obtenga un valor inferior a 0,02 mg/l y la fertilización.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deseen quedarse embarazadas, que se requiere un período de espera de 2 años después de finalizar el tratamiento con leflunomida. Si no es posible que la paciente cumpla un período de espera de aproximadamente 2 años con una contracepción fiable, se recomienda la realización de un procedimiento de lavado. Tanto la colestiramina como el carbón activo en polvo pueden modificar la absorción de estrógenos y progestágenos, por lo que la contracepción con anticonceptivos orales no está garantizada durante el período de lavado con colestiramina o carbón activo en polvo. Se recomienda el uso de medidas contraceptivas alternativas.

El tratamiento con leflunomida está contraindicado durante el embarazo (categoría X de la FDA).

3. LACTANCIA

Se desconoce si se excreta en la leche materna, aunque sí lo hace en animales. Su uso está contraindicado por el riesgo elevado de efectos secundarios en el lactante.

Contraindicado durante la lactancia.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y seguridad de las vacunaciones durante el tratamiento con leflunomida. Sin embargo, no se recomienda la vacunación con vacunas vivas atenuadas. Cuando se considere la administración de vacunas vivas atenuadas tras la finalización del tratamiento con leflunomida, se debe tener en cuenta que la leflunomida posee una semivida larga.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No existen datos de acción mutagénica tras exposición paternal. No obstante, hay estudios que sugieren suspender la medicación 3 meses antes de intentar concebir.

6. FERTILIDAD FEMENINA

Datos limitados.

Parece no influir en la fertilidad, se recomienda período de lavado antes de planificar la concepción.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Suspender cuando se planifique el embarazo y realizar lavado con colestiramina o carbón activo, después de lo cual y cuando el metabolito activo sea $< 0,02$ mg/dl: **esperar 1,5 meses para las mujeres y 3 meses para los varones.**

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Arava fecha revisión 26/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99118003/FT_99118003.html
- Adaptado de Ficha técnica Lefluartil fecha revisión 24/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74184/FT_74184.html
- Kavanaugh A, Cush JJ, Ahmed MS, Bermas BL, Chakravarty E, Chambers C, et al. Proceedings from the American College of Rheumatology Reproductive Health Summit: the management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(3):313-25.
- Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(4):216-26.
- Leroy C, Rigot J-M, Leroy M, Decanter C, Le Mapihan K, Parent A-S, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10.
- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Semin *Arthritis Rheum*. 2018;48:343-355. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature.

1. INDICACIONES

Psoriasis grave y generalizada refractaria, psoriasis pustulosa de las manos y pies.

2. EMBARAZO

Este medicamento es TERATOGENICO y embriotóxico en animales.

Está contraindicado en mujeres en edad fértil a menos que cumplan todas las condiciones siguientes del *Plan de Prevención de Embarazos*:

- Tratamiento de formas graves y generalizadas de psoriasis refractarias, psoriasis pustulosa palmoplantar, ictiosis congénita grave o enfermedad de Darier grave (queratosis folicular)
- El potencial de embarazo debe evaluarse para todas las mujeres debiendo éstas entender:
 - el riesgo teratogénico.
 - la necesidad de un seguimiento mensual riguroso.
 - aceptar la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz, sin interrupción, desde 1 mes antes de comenzar el tratamiento, durante todo el tratamiento y hasta 3 años después de finalizar el mismo. Se debe usar al menos un método anticonceptivo altamente efectivo (es decir, un método independiente del usuario) o dos métodos complementarios dependientes del usuario.
- Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso a la hora de elegir el método anticonceptivo, involucrando a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y el cumplimiento de las medidas elegidas.

- Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.
- Asegurar que está informada y entiende las posibles consecuencias de un embarazo y la necesidad de consultar rápidamente si existe riesgo de embarazo o si puede estar embarazada.
- Asegurar que entiende la necesidad y acepta someterse a pruebas de embarazo regulares antes, durante el tratamiento, idealmente cada mes, y periódicamente con intervalos de 1 a 3 meses durante un período de hasta 3 años después de interrumpir el mismo.
- Asegurar que ha reconocido entender los peligros y las precauciones necesarias asociadas con el uso de acitretina.

Estas condiciones también afectan a las mujeres que en el momento del tratamiento no son sexualmente activas, a menos que el médico prescriptor considere que existen razones convincentes para indicar que no hay riesgo de embarazo.

Debido al efecto teratogénico **acitretina se encuentra contraindicado en el embarazo.**

3. LACTANCIA

Acitretina está contraindicado en mujeres en período de lactancia.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

Ninguno.

5. FERTILIDAD MASCULINA

Los datos disponibles sugieren que el nivel de exposición materna al semen de los pacientes que reciben acitretina, no es de una magnitud suficiente como para asociarse con los efectos teratogénicos, aunque no se conoce el límite de “no-efecto”.

Un estudio prospectivo sobre 10 sujetos en tratamiento con acitretina no encontró alteraciones en los parámetros del semen durante y después de un tratamiento de 12 semanas con acitretina.

Existen estudios sobre los niveles de acitretina en los fluidos seminales, donde se alcanza un máximo de 12,5 ng/mL. Sin embargo, se puede afirmar que las cantidades residuales en semen poseen poco o ningún riesgo para el feto y estudios post-autorización del fármaco indican la ausencia de riesgo reproductivo.

6. FERTILIDAD FEMENINA

Está contraindicado en mujeres en edad fértil a menos que cumplan todas las condiciones del *Plan de Prevención de Embarazos*.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Contraindicado en el embarazo (riesgos hasta 3 años después del tratamiento).

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Acitretina IFG fecha revisión 17/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74726/FT_74726.html

- Adaptado de Ficha técnica Neotigason fecha revisión 17/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60302/FT_60302.html
- Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(4):216-26.
- Zakhem GA, Motosko CC, Mu EW, Ho RS. Infertility and teratogenicity after paternal exposure to systemic dermatologic medications: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019;80(4):957-69.

1. INDICACIONES

Psoriasis y artritis psoriásica.

2. EMBARAZO

Los datos relativos al uso de apremilast en mujeres embarazadas son limitados.

Apremilast está contraindicado durante el embarazo. Los efectos de apremilast sobre el embarazo incluyeron pérdida embriofetal en ratones y monos, disminución del peso fetal y retraso en la osificación en ratones a dosis superiores a la dosis máxima humana actualmente recomendada. No se observaron dichos efectos cuando la exposición en los animales fue a dosis 1,3 veces la exposición clínica.

3. LACTANCIA

Se ha detectado apremilast en la leche de ratones hembra en período de lactancia.

Se desconoce si apremilast, o sus metabolitos, se excretan en la leche materna humana. No puede descartarse un riesgo para el lactante; por lo tanto, apremilast **no se debe utilizar durante la lactancia.**

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

No hay datos.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No hay datos de fertilidad disponibles en seres humanos.

En los estudios con ratones no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad de los machos expuestos a niveles de 3 veces la exposición clínica.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No hay datos de fertilidad disponibles en seres humanos.

En los estudios con ratones no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad de las hembras expuestas a niveles de 1 vez la exposición clínica.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Se debe descartar el embarazo antes de poder iniciar el tratamiento. Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar un método anticonceptivo efectivo para prevenir el embarazo durante el tratamiento.

Se recomienda discontinuar la terapia **2 días antes de la concepción**.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Otezla fecha revisión 09/08/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114981002/FT_114981002.html
- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Semin Arthritis Rheum. 2018;48:343-355. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature.

- Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. Australasian Journal of Dermatology. 2018;59(2):86-100.

1. INDICACIONES

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerosa.

2. EMBARAZO

No existen estudios clínicos bien controlados ni adecuados sobre el uso de tofacitinib en mujeres embarazadas.

Se ha demostrado que tofacitinib es teratogénico en ratas y conejos, y afecta al parto y al desarrollo peri/postnatal.

Como medida de precaución, está contraindicado utilizar tofacitinib durante el embarazo.

Datos de registros

De 47 pacientes expuesta al fármaco, un bebé desarrolló una anomalía congénita y hubo 7 abortos espontáneos. Cabe destacar que un cuarto de estas pacientes recibía concomitantemente tratamiento con metotrexato.

Estudios clínicos

Se dispone de datos de una serie de casos en la que se incluyeron 27 pacientes y el tratamiento incluía metotrexato de forma concomitante. Se detectaron 7 abortos espontáneos, pero no se observó un aumento en la ratio de malformaciones congénitas.

3. LACTANCIA

Se desconoce si tofacitinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Se trata de un fármaco de bajo peso molecular.

Tofacitinib se excreta en la leche de ratas lactantes a concentraciones aproximadamente 2 veces las del suero de 1 a 8 horas después de la dosis.

Como medida de precaución, está contraindicado utilizar tofacitinib durante la lactancia.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

No existen datos.

No se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con tofacitinib.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No se han realizado estudios formales sobre el efecto potencial sobre la fertilidad humana.

Tofacitinib alteró la fertilidad en ratas hembra, pero no la fertilidad en ratas macho (la motilidad del esperma o la concentración de espermatozoides).

6. FERTILIDAD FEMENINA

No se han realizado estudios formales sobre el efecto potencial sobre la fertilidad humana.

Tofacitinib alteró la fertilidad en ratas hembra (menores tasas de embarazo; disminución en el número de cuerpos lúteos, lugares de implantación y fetos viables; y un aumento de las reabsorciones tempranas), pero no la fertilidad en ratas macho.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con tofacitinib **y hasta al menos 4-8 semanas tras finalizar el tratamiento.**

8. BIBLIOGRAFÍA

- Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug Safety and Risk of Adverse Outcomes for Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):451.
- McConnell RA, Mahadevan U. Pregnancy and the Patient with Inflammatory Bowel Disease Fertility, Treatment, Delivery, and Complications. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2016;45(2):285
- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Semin Arthritis Rheum. 2018;48:343-355. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature.
- Picardo S, Seow CH. A Pharmacological Approach to Managing Inflammatory Bowel Disease During Conception, Pregnancy and Breastfeeding: Biologic and Oral Small Molecule Therapy. *Drugs*. 2019;79(10):1053-63.
- Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(5):795-810.
- Adaptado de Ficha técnica Xeljanz fecha revisión 06/08/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT_1171178003.html

1. INDICACIONES

Artritis reumatoide.

2. EMBARAZO

La vía JAK/STAT ha mostrado estar involucrada en la adhesión y polaridad celular, lo que puede afectar al desarrollo embrionario temprano.

No hay datos suficientes acerca del uso de baricitinib en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Baricitinib fue teratogénico en ratas y conejos. Los estudios en animales indican que baricitinib puede producir un efecto adverso sobre el desarrollo óseo *in utero* a dosis elevadas.

Baricitinib está contraindicado durante el embarazo.

3. LACTANCIA

Se desconoce si baricitinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado excreción de baricitinib en la leche. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes por lo que baricitinib **no se debe utilizar durante la lactancia.**

Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con baricitinib teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

No existen datos.

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas en pacientes en tratamiento con baricitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento o inmediatamente antes de comenzar el mismo.

5. FERTILIDAD MASCULINA

Los estudios en animales sugieren que el tratamiento con baricitinib no tiene efecto sobre la espermatogénesis masculina.

6. FERTILIDAD FEMENINA

Los estudios en animales sugieren que el tratamiento con baricitinib tiene el potencial de disminuir la fertilidad femenina durante el tratamiento.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un anticonceptivo eficaz durante y por lo menos **1 semana después del tratamiento**.

Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento se debe informar a los padres del riesgo potencial para el feto.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Rinvoq fecha revisión 04/01/2021: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404001/FT_1191404001.html

1. INDICACIONES

Artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

2. EMBARAZO

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de upadacitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Upadacitinib fue teratogénico en ratas y conejos con efectos en los huesos de los fetos de rata y en el corazón de los fetos de conejo en caso de exposición *in utero*.

Upadacitinib está contraindicado durante el embarazo.

Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con upadacitinib se debe informar a los padres del riesgo potencial para el feto.

3. LACTANCIA

Se desconoce si upadacitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado excreción de upadacitinib en la leche. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos y lactantes.

Upadacitinib no se debe utilizar durante la lactancia.

Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con upadacitinib teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o inactivadas en pacientes en tratamiento con upadacitinib.

No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con upadacitinib o inmediatamente antes de comenzar el mismo.

Antes de iniciar el tratamiento con upadacitinib, se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No se ha evaluado el efecto de upadacitinib sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios en animales no sugieren efectos con respecto a la fertilidad.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No se ha evaluado el efecto de upadacitinib sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios en animales no sugieren efectos con respecto a la fertilidad.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y **durante 4 semanas después de la última dosis de upadacitinib.**

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Rinvoq fecha de revisión 04/01/2021:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404001/FT_1191404001.html

CAPÍTULO 04

TERAPIA BIOLÓGICA

ADALIMUMAB
ETANERCEPT
INFLIXIMAB
CERTOLIZUMAB
GOLIMUMAB
ANAKINRA
ABATACEPT
TOCILIZUMAB
SARILUMAB
RITUXIMAB

USTEKINUMAB
VEDOLIZUMAB
SECUKINUMAB
IXEKIZUMAB
BRODALUMAB
GUSELKUMAB
RISANKIZUMAB
TILDRAKIZUMAB
BELIMUMAB
DUPILUMAB
OMALIZUMAB

1. INDICACIONES

Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil (AIJ poliarticular y asociada a entesitis), espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), artritis psoriásica, psoriasis, psoriasis pediátrica en placas, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Crohn pediátrica, colitis ulcerosa, uveítis y uveítis pediátrica.

2. EMBARAZO

Las mujeres en edad fértil deben considerar utilizar un método anticonceptivo hasta al menos cinco meses tras el último tratamiento con adalimumab.

Datos de registros:

Aproximadamente 2.100 embarazos seguidos de forma prospectiva expuestos a adalimumab, resultando en nacimientos con vida conocidos (más de 1.500 expuestos durante el primer trimestre), sin aumento en la tasa de malformación en el recién nacido.

Un registro de cohortes prospectivo incluyó 257 mujeres con artritis reumatoide (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre de embarazo, y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. La variable principal fue la prevalencia de las principales anomalías congénitas que se dan al nacer. El OR ajustado (teniendo en cuenta las diferencias basales) fue de 1,10 (IC del 95% 0,45 a 2,73) para AR y EC combinadas. No hay diferencias claras entre las mujeres tratadas con adalimumab y las no tratadas para abortos espontáneos, defectos congénitos menores, parto prematuro, tamaño al nacer e infecciones graves u oportunistas, y no se notificaron nacimientos de niños muertos o neoplasias malignas. La interpretación

de los datos puede verse afectada debido a las limitaciones metodológicas del estudio, incluyendo el pequeño tamaño de la muestra y el diseño no aleatorizado.

No se dispone de datos preclínicos sobre toxicidad postnatal de adalimumab. Debido a la inhibición del TNF, la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. **Adalimumab solo debe usarse durante el embarazo en caso de ser claramente necesario.**

3. LACTANCIA

Adalimumab puede usarse durante la lactancia.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

Adalimumab puede atravesar la placenta al suero de niños nacidos de madres tratadas con adalimumab durante el embarazo. Como consecuencia, estos niños pueden tener un riesgo incrementado de infecciones. No se recomienda la administración de vacunas vivas (p.ej., vacuna BCG) a niños expuestos a adalimumab en el útero hasta 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No hay datos preclínicos disponibles sobre el efecto de adalimumab en la fertilidad según ficha técnica.

Según una revisión reciente los antiTNF no aparentan influir en la fertilidad masculina ni dañar su descendencia. No existen datos robustos que diferencien los diferentes antiTNF en el impacto de la espermatogénesis ni descendencia. Los antiTNF no deberían retirarse cuando se planea un embarazo debido al riesgo de brote de la enfermedad (Micu MC et al 2018).

6. FERTILIDAD FEMENINA

No hay datos preclínicos disponibles sobre el efecto de adalimumab en la fertilidad según ficha técnica.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

20–24 semanas (Giles I et al 2019).

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Humira fecha revisión 18/06/19: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/103256013/FT_103256013.html.pdf
- Giles I, Yee CS, Gordon C. Stratifying management of rheumatic disease for pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15:391-402.
- Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(4):216-26.
- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48:343-355.

1. INDICACIONES

Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), artritis psoriásica, psoriasis en placas y psoriasis pediátrica en placas.

2. EMBARAZO

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo durante el tratamiento con Enbrel® y hasta 3 semanas después de interrumpir el tratamiento.

Datos de registros:

Los efectos de etanercept sobre el embarazo se han investigado en dos estudios observacionales de cohortes. En uno se observó una mayor tasa de defectos congénitos importantes al comparar los embarazos en los que existió una exposición a etanercept (n=370) durante el primer trimestre, frente a los embarazos en los que no existió exposición a etanercept ni a otros antagonistas del TNF (n=164) (odds ratio ajustada: 2,4; IC del 95%: 1,0 - 5,5). Los tipos de defectos congénitos importantes fueron consistentes con los que se notificaron con mayor frecuencia en la población general, y no se identificaron patrones de anomalías concretos. No se observaron cambios en las tasas de abortos espontáneos, nacidos muertos o malformaciones leves. En otro estudio observacional de registros médicos de varios países que comparó el riesgo en mujeres tratadas con etanercept durante los primeros 90 días de embarazo (n=425) con aquellas tratadas con medicamentos no biológicos (n=3497), no se observó un aumento en el riesgo de defectos congénitos importantes (odds ratio [OR] sin ajustar = 1,22, IC del 95%: 0,79 - 1,90; OR ajustada = 0,96, IC del 95%: 0,58 - 1,60 tras el ajuste por país, enfermedad materna, número de partos, edad de la madre y tabaquismo al comienzo del embarazo). Este estudio tam-

bién mostró que no se incrementaban los riesgos de defectos congénitos menores, parto prematuro, muerte fetal o infecciones en el primer año de vida de los bebés nacidos de mujeres tratadas con etanercept durante el embarazo.

Etanercept sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

3. LACTANCIA

Se ha notificado que etanercept se excreta en la leche materna tras la administración subcutánea. En ratas lactantes, tras la administración subcutánea, etanercept se excretó en la leche y se detectó en el suero de las crías. Debido a que, al igual que ocurre con otros muchos medicamentos, las inmunoglobulinas pueden ser excretadas en la leche materna, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con etanercept, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

No se recomienda la administración de vacunas vivas a lactantes durante las 16 semanas siguientes a la última dosis de etanercept administrada a la madre.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No se dispone de datos preclínicos sobre la toxicidad peri- y post natal de etanercept, ni tampoco de los efectos de etanercept sobre la fertilidad y capacidad reproductiva.

Según una revisión reciente los antiTNF no aparentan influir en la fertilidad masculina ni dañar su descendencia. No existen datos robustos que diferencien los diferentes antiTNF en el impacto de la espermatogénesis ni descendencia. Los antiTNF no deberían retirarse cuando se planea un embarazo debido al riesgo de brote de la enfermedad.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No se dispone de datos preclínicos sobre la toxicidad peri- y post natal de etanercept, ni tampoco de los efectos de etanercept sobre la fertilidad y capacidad reproductiva.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

24–32 semanas (Giles I et al 2019)

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica de Enbrel fecha revisión 18/06/19: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/99126017/FT_99126017.html.pdf
- Giles I, Yee CS, Gordon C. Stratifying management of rheumatic disease for pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Rheumatol.*2019 . doi: 10.1038/s41584-019-0240-8. [Epub ahead of print]
- Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(4):216-26.
- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48:343-355.

1. INDICACIONES

Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn en adultos, colitis ulcerosa en adultos y pediatría, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis.

2. EMBARAZO

Debido a la inhibición del TNF, la administración de infliximab durante el embarazo puede afectar a la respuesta inmunológica normal en el recién nacido. La experiencia clínica disponible es limitada. **Sólo se debe usar durante el embarazo si es claramente necesario.**

Infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de los lactantes hasta 6 meses tras el nacimiento. Tras la exposición al infliximab en el útero, los lactantes pueden tener un riesgo incrementado de infección, incluso infecciones diseminadas graves que puedan llegar a ser mortales. También se han notificado casos de agranulocitosis.

Se ha reportado el uso de infliximab hasta la semana 30 de gestación sin riesgos para el feto. La exposición intrauterina de infliximab después de la semana 30 ha mostrado altos niveles de fármaco en el recién nacido, pudiendo comprometer su sistema inmune.

Datos de registros

La cifra moderada de embarazos expuestos a infliximab obtenida de forma prospectiva que resultaron en nacimiento vivo con desenlace conocido, suponen aproximadamente 1.100 expuestos durante el primer trimestre, y no indica un aumento en la tasa de malformación en el recién nacido.

Estudios clínicos:

De acuerdo a un estudio observacional del Norte de Europa, se observó un riesgo incrementado de parto por cesárea, nacimiento prematuro, pequeño para la edad gestacional y bajo peso al nacer en mujeres expuestas durante el embarazo al infliximab (con o sin inmunomoduladores/corticosteroides, 270 embarazos) en comparación con mujeres expuestas a inmunomoduladores y/o corticosteroides solos (6.460 embarazos). La posible contribución de la exposición al infliximab y/o la gravedad de la enfermedad subyacente en estos resultados sigue sin estar clara.

3. LACTANCIA

La excreción en leche materna se considera insignificante, alcanzando concentraciones inferiores al 1% de las presentes en plasma materno. Su nula biodisponibilidad oral dificultaría el paso a plasma del lactante a partir de la leche materna ingerida, salvo en prematuros y período neonatal inmediato, en los que puede haber mayor permeabilidad intestinal.

Según ficha técnica, al igual que las inmunoglobulinas humanas, infliximab se excreta en la leche y las mujeres no deben dar el pecho durante al menos 6 meses después del tratamiento. Por otro lado, numerosos expertos y sociedades científicas de Reumatología, Gastroenterología y Dermatología consideran a infliximab de muy bajo riesgo y, por tanto, compatible su uso durante la lactancia.

Datos de registros

Lactantes expuestos presentaban ratios de crecimiento comparables a los no expuestos, sin riesgo de infección incrementado.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a **los lactantes expuestos al infliximab en el útero durante al menos 6 meses tras el nacimiento.**

5. FERTILIDAD MASCULINA

No hay datos. Estudios no muestran alteraciones en la motilidad y viabilidad del esperma de hombres en tratamiento con infliximab. Tampoco existe evidencia de riesgo aumentado de anomalías congénitas asociadas a exposición paterna.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No hay datos preclínicos suficientes para formular conclusiones sobre los efectos de infliximab en la fertilidad y en la función reproductiva general. No parece afectarse la fertilidad femenina de mujeres en tratamiento.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de métodos anticonceptivos efectivos para prevenir el embarazo y continuar su uso durante **al menos 6 meses después del último tratamiento con infliximab.**

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Remicade fecha revisión 30/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99116001/FT_99116001.html
- Biancone L, Annese V, Ardizzone S, Armuzzi A, Calabrese E, Caprioli F, et al. Safety of treatments for inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). *Digestive and Liver Disease*. 2017;49(4):338-58.
- Grunewald, S. and Jank, A. (2015), New systemic agents in dermatology with respect to fertility, pregnancy, and lactation. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2015;13:277-290.
- Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(4):216-26.
- Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug Safety and Risk of Adverse Outcomes for Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):451.
- McConnell RA, Mahadevan U. Pregnancy and the Patient with Inflammatory Bowel Disease Fertility, Treatment, Delivery, and Complications. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2016;45(2):285
- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Semin Arthritis Rheum. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature. 2018;48:343-355.
- Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australasian Journal of Dermatology*. 2018;59(2):86-100.

1. INDICACIONES

Artritis reumatoide, espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), artritis psoriásica y psoriasis en placas.

2. EMBARAZO

Para las mujeres que planeen quedarse embarazadas, puede considerarse el uso de un método anticonceptivo durante los 5 meses posteriores a la última administración de certolizumab pegol, pero debe tenerse en cuenta también la necesidad de tratamiento de la mujer.

Dicho fármaco no dispone de región Fc, por lo que la transferencia a través de la placenta se considera mínima, según la última actualización de la FDA.

Datos de registros:

Los datos derivados de 500 embarazos seguidos de forma prospectiva y expuestos a certolizumab pegol, con resultado conocido, que incluían más de 400 embarazos con exposición al fármaco durante el primer trimestre, no indican un efecto de malformaciones atribuibles a certolizumab pegol. Sin embargo, la experiencia clínica disponible es demasiado limitada para, con una certeza razonable, concluir que no existe un aumento del riesgo asociado a la administración de certolizumab pegol durante el embarazo.

Los últimos datos de registros proceden de 1.137 pacientes, en los que no se evidencia teratogenicidad o incremento del riesgo de muerte fetal. Por ello se considera de elección durante el embarazo.

Estudios clínicos:

En un estudio clínico 16 mujeres fueron tratadas durante el embarazo con certolizumab pegol (200 mg cada dos semanas o cada 400 mg cada 4 semanas). Las concentraciones plasmáticas medidas de certolizumab pegol en 14 neonatos eran inferiores al Límite de Cuantificación (ILC) en 13 muestras; en una, la concentración plasmática de certolizumab pegol fue 0,042 g/ml con una relación plasmática hijo/madre en el momento del nacimiento del 0,09%. En las semanas 4 y 8, las concentraciones de todos los recién nacidos fueron ILC. Se desconoce el significado clínico de los bajos niveles de certolizumab pegol en los neonatos.

Debido a la inhibición del TNF, la administración de certolizumab pegol durante el embarazo podría afectar al desarrollo normal de la respuesta inmunitaria en el recién nacido. Certolizumab pegol solo debe usarse durante el embarazo si es clínicamente necesario, según ficha técnica. Estudios posteriores han demostrado su seguridad de uso durante el embarazo, por lo que sería **el tratamiento biológico de elección en estos casos**.

3. LACTANCIA

En un estudio clínico en 17 mujeres en período de lactancia tratadas con **certolizumab pegol, ha demostrado una mínima transferencia** de certolizumab pegol del plasma materno a la leche. Certolizumab pegol **puede administrarse durante la lactancia**.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

En ficha técnica se recomienda esperar un mínimo de 5 meses tras la última administración de certolizumab pegol a la madre durante el embarazo antes

de la administración de vacunas vivas o atenuadas (p. ej. vacuna BCG), a menos que el beneficio de la vacunación supere claramente el riesgo teórico de la administración de vacunas vivas o atenuadas a los neonatos.

En una publicación del 2018 donde se discute la posibilidad de vacunación del Rotavirus durante los primeros meses de vida en niños de madres tratadas con antiTNF se concluye que se debe seguir evitando las vacunas vivas en niños nacidos de madres expuestas a terapia biológica (excluyendo a certolizumab) durante el primer año de vida o hasta que el aclaramiento del fármaco se haya confirmado (Beaulieu DB et al 2018).

5. FERTILIDAD MASCULINA

En un ensayo clínico para evaluar el efecto de certolizumab pegol en los parámetros de calidad del semen, 20 varones sanos fueron aleatorizados para recibir una dosis única subcutánea de 400 mg de certolizumab pegol o placebo. Durante la etapa de seguimiento de 14 semanas, no se observaron efectos del tratamiento con certolizumab pegol en los parámetros de calidad del semen comparado con placebo.

Según una revisión reciente los antiTNF no aparentan influir en la fertilidad masculina ni dañar su descendencia. No existen datos robustos que diferencien los diferentes antiTNF en el impacto de la espermatogénesis ni descendencia. Los antiTNF no deberían retirarse cuando se planea un embarazo debido al riesgo de brote de la enfermedad (Micu MC et al 2018).

6. FERTILIDAD FEMENINA

No hay datos.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Seguro a lo largo del embarazo (Giles I et al 2019).

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica de Cimzia fecha revisión 18/06/19: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/109544005/FT_109544005.html.pdf
- Beaulieu DB, Ananthkrishnan AN, Martin C, Cohen RD, Kane SV, Mahadevan U Use of Biologic Therapy by Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease Does Not Affect Infant Response to Vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(1):99-105.
- Giles I, Yee CS, Gordon C. Stratifying management of rheumatic disease for pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Rheumatol.* 2019.
- Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(4):216-26.
- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48:343-355.

1. INDICACIONES

Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), artritis psoriásica y colitis ulcerosa.

2. EMBARAZO

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con golimumab.

Debido a la inhibición del TNF, la administración de golimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmunitaria normal en el recién nacido. No se recomienda utilizar golimumab en mujeres embarazadas; sólo se debe administrar golimumab a una mujer embarazada si fuese estrictamente necesario.

3. LACTANCIA

Las mujeres no deben dar el pecho durante y al menos 6 meses después del tratamiento con golimumab.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

No se recomienda la administración de vacunas de virus vivos a los lactantes expuestos a golimumab en el útero durante los 6 meses después de la última inyección de golimumab de la madre durante el embarazo.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No se han realizado estudios de fertilidad en animales con golimumab. Un estudio de fertilidad en ratones, utilizando un anticuerpo análogo que inhibe selectivamente la actividad funcional del TNF del ratón, no mostró efectos relevantes sobre la fertilidad.

Según una revisión reciente los antiTNF no aparentan influir en la fertilidad masculina ni dañar su descendencia. No existen datos robustos que diferencien los diferentes antiTNF en el impacto de la espermatogénesis ni descendencia. Los antiTNF no deberían retirarse cuando se planea un embarazo debido al riesgo de brote de la enfermedad (Micu MC et al 2018).

6. FERTILIDAD FEMENINA

No hay datos.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Datos disponibles escasos; posiblemente seguro en primer trimestre (Giles I et al 2019).

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Simponi fecha revisión 18/06/19: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09546001/FT_09546001.html.pdf
- Giles I, Yee CS, Gordon C. Stratifying management of rheumatic disease for pregnancy and breastfeeding. Nat Rev Rheumatol. 2019.

- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48:343-355.

1. INDICACIONES

Artritis reumatoide, síndromes periódicos asociados a criopirina y enfermedad de Still.

2. EMBARAZO

Hay datos limitados relativos al uso de anakinra en mujeres embarazadas. **Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de anakinra durante el embarazo** y en las mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Anakinra tiene una vida media corta de 4 a 6 horas y no se acumula en los tejidos. Los estudios en animales no han mostrado efectos teratogénicos. Por su corta vida media, la discontinuación profiláctica del anakinra antes de la concepción puede no ser necesaria, pero no se recomienda continuar durante el embarazo.

Datos de registros

En un reporte de una paciente de 33 años con enfermedad de Still que continuó con anakinra durante todo el embarazo y la lactancia no se reportaron efectos adversos en el recién nacido.

Se dispone de datos de registro de 40 pacientes en tratamiento con anakinra durante el embarazo. Se detectaron 4 abortos y 2 casos de malformaciones congénitas. No se ha visto un incremento en ambos factores, pero no existen estudios controlados disponibles.

Se recomienda el uso de anakinra antes y durante el embarazo cuando no existan otras alternativas terapéuticas seguras estudiadas durante este período.

3. LACTANCIA

Se desconoce si anakinra o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. **Debe interrumpirse la lactancia** durante el tratamiento.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

No existen datos.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No existen datos en humanos. Sin efectos relevantes en animales.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No existen datos en humanos. Sin efectos relevantes en animales.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Posiblemente seguro, pero debido a la limitación de datos se recomienda no usar durante el embarazo.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Semin Arthritis Rheum. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature. 2018;48:343-355.
- Skorpén CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Annals of the Rheumatic Diseases. 2016;75(5):795-810.
- Adaptado de Ficha técnica Anakinra fecha revisión 31/07/2019: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/02203002/FT_02203002.pdf

1. INDICACIONES

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y artritis idiopática juvenil.

2. EMBARAZO

No hay datos suficientes sobre el uso de abatacept en mujeres embarazadas. En estudios preclínicos del desarrollo embrionario no se observaron efectos adversos a dosis de hasta 29 veces la dosis de 10 mg/kg en humanos, según el AUC.

No se debe usar durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con abatacept. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 14 semanas después de la última dosis de abatacept.

En los estudios en animales se observó pasaje transplacentario pero sin efectos teratogénicos. En estudios piloto de abatacept en artritis reumatoide y esclerosis múltiple no se observó aumento del riesgo de malformaciones congénitas.

Estudios clínicos

Se trata de series de casos clínicos en los que se utiliza concomitantemente con metotrexato, provocando un alto ratio de malformaciones congénitas y abortos.

3. LACTANCIA

Se desconoce si abatacept se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento y hasta 14 semanas después de la última dosis de abatacept.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

Abatacept podría atravesar la placenta y llegar a la sangre de los niños nacidos de mujeres tratadas con abatacept durante el embarazo. Por consiguiente, estos niños podrían tener un mayor riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas vivas en niños expuestos a abatacept en útero durante 14 semanas después de la última administración de abatacept de la madre durante el embarazo.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No se han realizado estudios formales del posible efecto de abatacept sobre la fertilidad humana.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No se han realizado estudios formales del posible efecto de abatacept sobre la fertilidad humana.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y **hasta 14 semanas después de la última dosis de abatacept.**

8. BIBLIOGRAFÍA

- Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(5):795-810.
- Adaptado de Ficha técnica Orenzia fecha revisión 01/08/2019: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/07389008/FT_07389008.pdf

1. INDICACIONES

Artritis reumatoide.

2. EMBARAZO

No hay datos suficientes acerca del uso en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no mostraron malformaciones congénitas con el uso de tocilizumab, pero no existen datos en humanos.

Un ensayo en animales ha mostrado un aumento del riesgo de aborto espontáneo/muerte embriofetal a una dosis alta. Se desconoce el riesgo potencial en los seres humanos.

No se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

Estudios clínicos y datos de registros

Se dispone de casos clínicos de pacientes en tratamiento concomitante con metotrexato, observándose alto grado de abortos, pero no de malformaciones congénitas.

3. LACTANCIA

Se desconoce si se excreta en la leche materna humana. La excreción en leche no ha sido estudiada en animales. Debe tomarse una decisión acerca de continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el tratamiento teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

No existen datos.

5. FERTILIDAD MASCULINA

En animales se estudiaron dosis hasta 10 veces superiores a las empleadas en humanos y no hubo alteraciones en la fertilidad.

Datos de 22 embarazadas de padres expuestos no registraron malformaciones congénitas.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No existen datos.

Los datos no clínicos disponibles no sugieren un efecto sobre la fertilidad bajo tratamiento con tocilizumab.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Se debe de discontinuar el tocilizumab **3 meses antes** de la concepción en mujeres y hombres.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Hoeltzenbein M, Becka E, Rajwanshi R, Skorpen CG, Berber E, Schaefer C, et al. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016;46(2):238-45.
- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. *Semin Arthritis Rheum*. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature. 2018;48:343-355.
- Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(5):795-810.
- Adaptado de Ficha técnica Roactemra fecha revisión 03/08/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/108492009/FT_108492009.html

1. INDICACIONES

Artritis reumatoide.

2. EMBARAZO

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de sarilumab en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

No se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

3. LACTANCIA

Se desconoce si sarilumab se excreta en la leche materna o si se absorbe de forma sistemática después de la ingestión. No se ha estudiado la excreción de sarilumab en la leche en animales.

Dado que las IgG1 se excretan en la leche humana, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con sarilumab teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

No existen datos.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No hay datos disponibles del efecto de sarilumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales mostraron que no se producía deterioro de la fertilidad ni en los machos ni en las hembras.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No hay datos disponibles del efecto de sarilumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales mostraron que no se producía deterioro de la fertilidad ni en los machos ni en las hembras.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

No se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Kevzara fecha revisión 06/08/2019: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171196001/FT_1171196001.html

1. INDICACIONES

Artritis reumatoide.

2. EMBARAZO

No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a rituximab en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas, sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a rituximab durante el embarazo. Se recomienda evitar el embarazo hasta 12 meses después de la exposición debido a su vida media.

La exposición previa al embarazo y durante el primer trimestre parece no exponer al feto a un riesgo excesivo, aunque se han registrado datos de linfopenia transitoria o neutropenia. Durante el 2º y 3er trimestre de embarazo, produce depleción de células B en el feto, que se recupera a lo largo de los 6 primeros meses de vida.

Datos de registros

Revelan un incremento de abortos (se desconoce si relacionados directamente por la exposición al fármaco o la propia patología), pero no de malformaciones congénitas. No se dispone de estudios controlados.

Rituximab no debe administrarse a una mujer embarazada a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

3. LACTANCIA

Se desconoce si rituximab se excreta en la leche materna. Sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG materna se excreta en la leche, las mujeres **no deben dar el pecho a sus hijos durante el tratamiento con rituximab ni durante los 12 meses siguientes.**

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

Niños expuestos durante el embarazo al tratamiento materno con rituximab mostraron una respuesta normal a la vacunación frente a tétanos, difteria, hepatitis B, sarampión, paperas, rubeola, pertusis y gripe a los 8-20 meses. Sin embargo, debido a los pocos datos disponibles, se recomienda precaución.

5. FERTILIDAD MASCULINA

Los estudios realizados en animales no muestran efectos perjudiciales de rituximab en los órganos reproductores.

6. FERTILIDAD FEMENINA

Los estudios realizados en animales no muestran efectos perjudiciales de rituximab en los órganos reproductores.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Debido al largo tiempo de permanencia de rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B, las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y **hasta 6-12 meses después del tratamiento con rituximab.**

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Mabthera fecha revisión 05/08/2019: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/98067001/FT_98067001.pdf
- Adaptado de Ficha técnica Truxima fecha revisión 05/08/2019: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161167002/FT_1161167002.pdf
- Adaptado de Ficha técnica Rixathon fecha revisión 05/08/2019: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1171185003/FT_1171185003.html
- Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(4):216-26.
- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Semin Arthritis Rheum. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature. 2018;48:343-355.
- Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2016;75(5):795-810.
- Ostensen M. The use of biologics in pregnant patients with rheumatic disease. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2017;10(6):661-9.

1. INDICACIONES

Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis y artritis psoriásica.

2. EMBARAZO

No existen datos suficientes sobre la utilización de ustekinumab en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal.

Como medida de precaución, **es preferible evitar la utilización en el embarazo**. Se recomienda usar métodos anticonceptivos hasta 15 semanas después del tratamiento.

Datos de registros

Se han reportado 26 casos de mujeres embarazadas, detectándose 5 abortos espontáneos (19%), un porcentaje similar al de la población en general.

No se ha visto que incremente el riesgo de aborto o malformaciones congénitas. No se dispone de estudios con grupo control.

Otras revisiones de los datos disponibles consideran a ustekinumab como posiblemente seguro, recomendándose incluso su administración hasta 8-10 semanas antes del parto.

3. LACTANCIA

Se desconoce si ustekinumab se excreta en la leche materna humana.

Estudios con animales han mostrado excreción de ustekinumab en concentraciones bajas en la leche materna. Se desconoce si ustekinumab se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Dado el potencial de ustekinumab para producir reacciones adversas en los lactantes, la decisión de **interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 15 semanas después** del tratamiento o suspender el tratamiento debe adoptarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento para la mujer.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

No existen datos.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No se ha evaluado el efecto de ustekinumab sobre la fertilidad en humanos.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No se ha evaluado el efecto de ustekinumab sobre la fertilidad en humanos.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Posiblemente seguro, pero debido a la limitación de datos se recomienda no usar durante el embarazo.

La ficha técnica considera preferible evitar el medicamento y que las mujeres en edad fértil utilicen medidas anticonceptivas hasta 15 semanas después de finalizar el tratamiento.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Stelara fecha revisión 06/08/2019: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/08494003/FT_08494003.pdf
- Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(4):216-26.
- Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug Safety and Risk of Adverse Outcomes for Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017;152(2):451.
- McConnell RA, Mahadevan U. Pregnancy and the Patient with Inflammatory Bowel Disease Fertility, Treatment, Delivery, and Complications. *Gastroenterology Clinics of North America.* 2016;45(2):285
- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Semin Arthritis Rheum. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature. 2018;48:343-355.
- Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2016;75(5):795-810.

1. INDICACIONES

Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

2. EMBARAZO

Hay datos limitados relativos al uso de vedolizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible **evitar su uso durante el embarazo, a menos que los beneficios sean claramente superiores a cualquier riesgo posible para la madre y el feto**. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continuar su uso al menos durante 18 semanas después de la última dosis.

Estudios clínicos

Una serie de casos de 24 mujeres en tratamiento con vedolizumab provocó el nacimiento de 12 bebés vivos, 4 abortos espontáneos, 5 abortos selectivos y una anomalía congénita.

En un estudio con datos de 65 embarazadas expuestas a al menos una dosis de vedolizumab no se produjo un incremento de abortos espontáneos o malformaciones congénitas.

A pesar de que su vida media es 3 veces superior a la del infliximab (25 días), los niveles en recién nacidos son inferiores a los maternos en 7 embarazos expuestos al tratamiento.

Otras revisiones consideran a vedolizumab como posiblemente seguro, recomendándose incluso su administración hasta la semana 30-32 del embarazo.

3. LACTANCIA

Se ha detectado vedolizumab en la leche materna. Se desconoce el efecto que vedolizumab tiene sobre los bebés lactantes. Antes del uso de vedolizumab en mujeres lactantes, deben **evaluarse los beneficios de la terapia para la madre y los posibles riesgos para el hijo.**

Su excreción en leche materna alcanza un pico menor al 1% de las concentraciones séricas. Posteriormente se cree que sufriría proteólisis en el tracto digestivo sin llegar a absorberse. Por ello se considera seguro, pero se requieren más estudios que evalúe el sistema inmune de los lactantes.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

No existen datos.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No existen datos sobre los efectos de vedolizumab sobre la fertilidad en humanos.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No existen datos sobre los efectos de vedolizumab sobre la fertilidad en humanos.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continuar su uso al menos durante **18 semanas después de la última dosis**.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug Safety and Risk of Adverse Outcomes for Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):451.
- McConnell RA, Mahadevan U. Pregnancy and the Patient with Inflammatory Bowel Disease Fertility, Treatment, Delivery, and Complications. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2016;45(2):285.
- Picardo S, Seow CH. A Pharmacological Approach to Managing Inflammatory Bowel Disease During Conception, Pregnancy and Breastfeeding: Biologic and Oral Small Molecule Therapy. *Drugs*. 2019;79(10):1053-63.
- Wieringa JW, Driessen GJ, Van der Woude CJ. Pregnant women with inflammatory bowel disease: the effects of biologicals on pregnancy, outcome of infants, and the developing immune system. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;12(8):811-8.
- Adaptado de Ficha técnica Entyvio fecha revisión 06/08/2019: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114923001/FT_114923001.pdf

1. INDICACIONES

Psoriasis en placas, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante.

2. EMBARAZO

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de secukinumab en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de secukinumab en el embarazo.

Datos de registros

Se analizaron los registros que incluían 238 casos de mujeres expuestas y 125 pacientes con exposición paternal. Nacieron 73 neonatos con buen estado de salud. La tasa de aborto espontáneo fue de 10,3%, similar al de la población general. La mayoría de las pacientes suspendieron el tratamiento con secukinumab en el primer trimestre de embarazo. En 18 casos no se discontinuó el tratamiento, 4 de los cuales decidieron interrumpir de forma voluntaria el embarazo, 3 sufrieron aborto espontáneo.

La ratio de malformaciones congénitas fue de 1,0%, acorde a los datos poblacionales, no se sospecha la asociación a la exposición de secukinumab.

3. LACTANCIA

Se desconoce si secukinumab se excreta en la leche materna. Las inmunoglobulinas pasan a la leche materna y se desconoce si secukinumab se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Debido a las posibles reacciones adversas de secukinumab en los lactantes, se debe decidir si interrumpir la lactancia durante el tratamiento y hasta 20 semanas después del tratamiento o interrumpir el tratamiento con secukinumab, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño o el beneficio del tratamiento para la mujer.

Debe valorarse el riesgo de usar el medicamento frente al beneficio de la lactancia.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

No existen datos.

No se deben administrar simultáneamente las vacunas elaboradas con microorganismos vivos.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No se ha evaluado el efecto de secukinumab sobre la fertilidad humana.

Bajos niveles de IL-17 se correlacionan con menores ratios de mortalidad de esperma. Se detectan bajos niveles del fármaco en los fluidos seminales. A pesar de no existir datos concluyentes, los expertos consideran que existe compatibilidad de la exposición paternal.

Los estudios en animales no indican que tenga efectos nocivos directos o indirectos sobre la fertilidad.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No se ha evaluado el efecto de secukinumab sobre la fertilidad humana.

Los estudios en animales no indican que tenga efectos nocivos directos o indirectos sobre la fertilidad.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo durante el **tratamiento y durante al menos 20 semanas después del tratamiento.**

8. BIBLIOGRAFÍA

- Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Semin Arthritis Rheum. Paternal exposure to antirheumatic drugs—What physicians should know: Review of the literature. 2018;48:343-355.
- Koh YP, Tian EA, Oon HH. New changes in pregnancy and lactation labelling: Review of dermatologic drugs. Int J Womens Dermatol. 2019;5(4):216-26.
- Warren RB, Reich K, Langley RG, Strober B, Gladman D, Deodhar A, et al. Secukinumab in pregnancy: outcomes in psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis from the global safety database. British Journal of Dermatology. 2018;179(5):1205-7.
- Adaptado de Ficha técnica Cosentyx fecha revisión 08/08/2019: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114980003/FT_114980003.pdf

1. INDICACIONES

Psoriasis en placas y artritis psoriásica.

2. EMBARAZO

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de ixekizumab en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de ixekizumab en el embarazo.

3. LACTANCIA

Se desconoce si ixekizumab se excreta en la leche materna o se absorbe sistémicamente tras la ingestión. Al ser una proteína de gran peso molecular se cree que no se absorbe tras las primeras semanas post parto.

Sin embargo, ixekizumab se excreta a niveles bajos en la leche de monos cynomolgus.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con ixekizumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Debe valorarse el riesgo de usar el medicamento frente al beneficio de la lactancia.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

No hay datos.

Ixekizumab no se debe administrar simultáneamente con vacunas elaboradas con microorganismos vivos.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No se ha evaluado el efecto de ixekizumab sobre la fertilidad humana.

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No se ha evaluado el efecto de ixekizumab sobre la fertilidad humana.

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos **9-10 semanas después del tratamiento.**

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Taltz fecha revisión 07/08/2019: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151085004/FT_1151085004.pdf
- Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. Australasian Journal of Dermatology. 2018;59(2):86-100.

1. INDICACIONES

Psoriasis en placas de moderada a grave.

2. EMBARAZO

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de brodalumab en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

Se sabe que la IgG2 humana atraviesa la barrera placentaria y brodalumab es una IgG2 humana, por lo tanto, cabe la posibilidad de que brodalumab se transmita de la madre al feto en desarrollo.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de brodalumab durante el embarazo.

3. LACTANCIA

Se desconoce si brodalumab se excreta en la leche materna.

Es un anticuerpo monoclonal y se espera que esté presente al inicio de la producción de leche materna y a niveles bajos más adelante. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/no iniciar el tratamiento con brodalumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

Puesto que se desconoce el metabolismo de brodalumab en los lactantes, se debe consultar con un médico la relación beneficio/riesgo de la exposición de los lactantes a las vacunas elaboradas con microorganismos vivos tras la exposición a brodalumab durante el tercer trimestre de embarazo.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No se dispone de datos sobre el efecto de brodalumab sobre la fertilidad humana.

Los estudios realizados en animales no indicaron efectos en los órganos reproductivos masculinos y femeninos ni en el recuento, movilidad y morfología de los espermatozoides.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No se dispone de datos sobre el efecto de brodalumab sobre la fertilidad humana.

Los estudios realizados en animales no indicaron efectos en los órganos reproductivos masculinos y femeninos.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos **12 semanas después del tratamiento**.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Kyntheum fecha revisión 08/08/2019:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161155001/FT_1161155001.pdf

1. INDICACIONES

Psoriasis en placas de moderada a grave.

2. EMBARAZO

No hay datos disponibles del uso de guselkumab en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o el desarrollo posnatal.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de guselkumab en el embarazo.

3. LACTANCIA

Se desconoce si guselkumab se excreta en la leche materna. Debido a que las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna, no se puede descartar un riesgo para el lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 12 semanas después de la última dosis, o suspender el tratamiento con guselkumab, tras considerar el beneficio de la lactancia natural para el niño y el beneficio de guselkumab para la madre.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

No existen datos.

No se deben usar de manera simultánea vacunas de organismos vivos en los pacientes tratados con guselkumab.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No se ha evaluado el efecto de guselkumab en la fertilidad en humanos.

Los estudios con animales no han indicado efectos perjudiciales directos ni indirectos en la fertilidad.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No se ha evaluado el efecto de guselkumab en la fertilidad en humanos.

Los estudios con animales no han indicado efectos perjudiciales directos ni indirectos en la fertilidad.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Si es usted una mujer en edad fértil, se le recomienda que evite quedarse embarazada y que utilice un método de anticoncepción adecuado durante el tratamiento **y al menos las 12 semanas siguientes a la última dosis de guselkumab.**

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Tremfya.fecha revisión 12/08/2019:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171234001/FT_1171234001.pdf

1. INDICACIONES

Psoriasis en placas de moderada a grave.

2. EMBARAZO

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de risankizumab en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de risankizumab durante el embarazo.

3. LACTANCIA

Se desconoce si risankizumab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días después del nacimiento y, poco después, se produce un descenso hasta concentraciones bajas; en consecuencia, no se puede descartar el riesgo para el lactante durante este breve período.

Se debe decidir si interrumpir el tratamiento con risankizumab o abstenerse, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con risankizumab para la madre.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

No hay datos.

Los pacientes en tratamiento con risankizumab no deben recibir vacunas de organismos vivos durante el tratamiento y hasta al menos 21 semanas después.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No se ha evaluado el efecto de risankizumab sobre la fertilidad en humanos.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No se ha evaluado el efecto de risankizumab sobre la fertilidad en humanos.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad..

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y **hasta al menos 21 semanas después del tratamiento**.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Skyrizi fecha revisión 12/08/2019: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1191361001/FT_1191361001.html

1. INDICACIONES

Psoriasis en placas de moderada a grave.

2. EMBARAZO

Los datos relativos al uso de tildrakizumab en mujeres embarazadas son limitados (datos en menos de 300 embarazos).

En las mujeres en ensayos clínicos con tildrakizumab que se quedaron embarazadas no se evidenció un incremento en las tasas de abortos espontáneos ni se notificaron anomalías congénitas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de tildrakizumab durante el embarazo.

3. LACTANCIA

Se desconoce si tildrakizumab se excreta en la leche materna. Los anticuerpos se pueden transferir a los recién nacidos a través de la leche durante los primeros días posteriores al nacimiento. En este breve período, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con tildrakizumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

No se dispone de datos sobre la respuesta a las vacunas de microorganismos vivos.

Los pacientes tratados con tildrakizumab no deben recibir vacunas elaboradas con microorganismos vivos durante el tratamiento ni durante al menos las 17 semanas posteriores.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No se ha evaluado el efecto de tildrakizumab sobre la fertilidad humana.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No se ha evaluado el efecto de tildrakizumab sobre la fertilidad humana.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad.

7. CUÁNDO SUSPENDER TRATAMIENTO

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y **hasta al menos 17 semanas tras finalizar el tratamiento**.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Ilumetri fecha de revisión 13/10/2020: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181323001/FT_1181323001.html
- Haycraft K, DiRuggiero D, Rozzo SJ, Mendelsohn AM, Bhutani T. Outcomes of Pregnancies from the tildrakizumab phase 1-3 clinical development program. Br J Dermatol. 2020;183(1):184-6.

1. INDICACIONES

Tratamiento adyuvante en pacientes con lupus eritematoso sistémico activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento estándar.

2. EMBARAZO

Existen datos limitados relativos al uso de belimumab en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios formales. Los estudios animales en monos no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción, aparte del efecto farmacológico esperado como es la reducción de células B.

Belimumab no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el potencial beneficio justifique el riesgo potencial para el feto.

3. LACTANCIA

Se desconoce si belimumab se excreta en la leche materna o se absorbe sistémicamente tras la ingestión. Sin embargo, belimumab fue detectado en la leche de las hembras mono a las que se les administró 150 mg/kg cada 2 semanas.

Dado que los anticuerpos maternos (inmunoglobulinas G como el tipo de molécula de belimumab) se excretan en la leche materna, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

No deben administrarse vacunas de virus vivos durante al menos 30 días antes del inicio del tratamiento con belimumab, ya que no se ha establecido la seguridad clínica. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infección de personas que recibieron vacunas de virus vivos a pacientes que recibieron belimumab.

Dado el mecanismo de acción, belimumab puede interferir con la respuesta a la inmunización.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No hay datos sobre los efectos de belimumab en la fertilidad humana. Los efectos en la fertilidad masculina no han sido evaluados formalmente en estudios animales.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No hay datos sobre los efectos de belimumab en la fertilidad humana. Los efectos en la fertilidad femenina no han sido evaluados formalmente en estudios animales.

7. CUÁNDO SUSPENDER EL TRATAMIENTO

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con belimumab y al menos durante 4 meses después de finalizar la última administración.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Benlysta intravenoso fecha de revisión 15/04/2021:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11700001/FT_11700001.html
- Adaptado de Ficha técnica Benlysta subcutáneo fecha de revisión 15/04/2021:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111700004/FT_111700004.html
- Saito J, Yakuwa N, Ishizuka T, Goto M, Yamatani A, Murashima A. Belimumab Concentrations in Maternal Serum and Breast Milk During Breastfeeding and the Safety Assessment of the Infant: A Case Study. *Breastfeed Med.* 2020 Jul;15(7):475-477. doi: 10.1089/bfm.2020.0068. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32326740; PMCID: PMC7374635.
- Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016 May;75(5):795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26888948.

1. INDICACIONES

Dermatitis atópica de moderada a grave, asma grave y rinosinusitis crónica con poliposis nasal grave.

2. EMBARAZO

Los datos relativos al uso de dupilumab en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

Solamente se debe utilizar dupilumab durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

3. LACTANCIA

Se desconoce si dupilumab se excreta en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de su ingestión. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con dupilumab teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

Las vacunas vivas y vivas atenuadas no se deben administrar simultáneamente con dupilumab, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia clínica. Se recomienda actualizar a los pacientes con inmunizaciones vivas y vivas atenuadas de acuerdo con las guías de vacunación actuales antes del tratamiento con dupilumab.

No se han observado interacciones adversas entre las vacunas muertas y dupilumab por lo que los pacientes que reciben dupilumab pueden recibir simultáneamente vacunas inactivadas o muertas.

5. FERTILIDAD MASCULINA

Los estudios en animales mostraron que no se producía deterioro de la fertilidad.

6. FERTILIDAD FEMENINA

Los estudios en animales mostraron que no se producía deterioro de la fertilidad.

7. CUÁNDO SUSPENDER EL TRATAMIENTO

Los datos relativos al uso de dupilumab en mujeres embarazadas son limitados.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Dupixent fecha de revisión 15/04/2021: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html
- Kage P, Simon JC, Treudler R. A case of atopic eczema treated safely with dupilumab during pregnancy and lactation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Jun;34(6):e256-e257. doi: 10.1111/jdv.16235. Epub 2020 Feb 21. PMID: 31990389.

1. INDICACIONES

Asma alérgica, rinosinusitis crónica con poliposis nasal grave y urticaria crónica espontánea.

2. EMBARAZO

Una cantidad moderada de datos en mujeres embarazadas (entre 300-1.000 embarazos) indican que no existen malformaciones ni toxicidad fetal ni neonatal. Un estudio prospectivo en 250 mujeres embarazadas mostró que la prevalencia de anomalías congénitas mayores fue similar (8,1% frente a 8,9%) entre pacientes con y sin omalizumab.

Omalizumab atraviesa la barrera placentaria. Sin embargo, los estudios en animales no sugieren ni efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

Si es clínicamente necesario, el uso de omalizumab se podría considerar durante el embarazo.

3. LACTANCIA

Se espera que omalizumab esté presente en la leche materna ya que las inmunoglobulinas G (tipo de molécula de omalizumab) se encuentran en la leche humana. Los datos disponibles en primates no humanos muestran que omalizumab se excreta en la leche.

Un estudio prospectivo con 154 niños que habían sido expuestos a omalizumab durante el embarazo y a través de la lactancia, no indicó efectos adversos en los niños lactantes.

Cuando se administra por vía oral (como en la lactancia), las proteínas de la inmunoglobulina G sufren proteólisis intestinal y tienen una biodisponibilidad pobre. No se anticipan efectos en los neonatos y niños lactantes.

Si es clínicamente necesario, el uso de omalizumab se puede considerar durante la lactancia materna.

4. VACUNAS VIVAS EN EL BEBÉ

No se han realizado estudios de interacción de vacunas con omalizumab.

5. FERTILIDAD MASCULINA

No hay datos de fertilidad en humanos para omalizumab. En estudios de fertilidad no clínicos diseñados específicamente en primates no humanos, no se observó ninguna alteración de la fertilidad en machos tras dosis repetidas con omalizumab de hasta 75 mg/kg. Además, no se observaron efectos genotóxicos en un estudio separado no clínico de genotoxicidad.

6. FERTILIDAD FEMENINA

No hay datos de fertilidad en humanos para omalizumab. En estudios de fertilidad no clínicos diseñados específicamente en primates no humanos, no se observó ninguna alteración de la fertilidad en hembras tras dosis repetidas con omalizumab de hasta 75 mg/kg. Además, no se observaron efectos genotóxicos en un estudio separado no clínico de genotoxicidad.

7. CUÁNDO SUSPENDER EL TRATAMIENTO

Posiblemente seguro, pero debido a la limitación de datos se recomienda no usar durante el embarazo.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adaptado de Ficha técnica Xolair fecha de revisión 15/04/2021: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05319008/FT_05319008.html
- Levi-Schaffer F, Mankuta D. Omalizumab safety in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Feb;145(2):481-483. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.018. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31778706.
- Majou D, Moreira B, Martin C, Chhun S, Treluyer JM, Tsatsaris V, et al. Safety of Omalizumab During Pregnancy and Breast-Feeding With Assessment of Placental Transfer: A Case Report. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021 May;13(3):515-516. doi: 10.4168/aair.2021.13.3.515. PMID: 33733644; PMCID: PMC7984957.
- Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, Uno C, Yagishita S, Suzuki T, et al. Omalizumab concentrations in pregnancy and lactation: A case study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Nov-Dec;8(10):3603-3604. doi: 10.1016/j.jaip.2020.05.054. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32544544.

CAPÍTULO 05



ANEXO - TABLAS

TABLA 1.0 TRATAMIENTOS TÓPICOS

	EMBARAZO	LACTANCIA	FERTILIDAD MASCULINA	FERTILIDAD FEMENINA	¿CUÁNDO SUSPENDER EL TRATAMIENTO?
SALICILATOS Y EMOLIENTES	Valorar durante el 3er trimestre				Seguros durante el embarazo.
ANTRALINA O DITRANOL					Se recomienda suspender el tratamiento 4 semanas antes del embarazo.
ANÁLOGOS DE VITAMINA D					-
RETINOIDES TÓPICOS					Retirar el tratamiento 4 semanas antes del embarazo.
PIMECROLIMUS					-
FOTOTERAPIA	UVB y UVBBE	UVA: retrasar la lactancia 5h desde la última dosis.			PUVA: 3 meses antes de la concepción.

TABLA 2.0 INMUNOMODULADORES

	EMBARAZO	LACTANCIA	FERTILIDAD MASCULINA	FERTILIDAD FEMENINA	¿CUÁNDO SUSPENDER EL TRATAMIENTO?
AMINOSALICILATOS	OLSALAZINA: NO hay estudios en mujeres por lo que sólo se recomienda si es claramente necesario. MESALAZINA: evitar las formulaciones que contengan dibutilftalato (DBP): Asacol®.		Sulfasalazina: se revierten efectos al cabo de 2-3 meses.		Seguros durante el embarazo.
METOTREXATO					Contraindicado en el embarazo. Retirar 3-6 meses antes de la concepción y utilizar ácido fólico durante esos 4 meses y durante el embarazo.
CICLOSPORINA A					Monitorizar estrechamente en mujeres embarazadas, limitando su uso cuando el beneficio supere al riesgo a aportar.
TACROLIMUS					Limitar su uso cuando el beneficio supere al riesgo, valorar alternativas más seguras durante el embarazo.
MICOFENOLATO DE MOFETILO					6 semanas antes de la concepción.

NO HAY DATOS

USO SEGURO

PRECAUCIONES DE EMPLEO

USO CONTRAINDICADO

TABLA 2.0 INMUNOMODULADORES - CONTINUACIÓN

	EMBARAZO	LACTANCIA	FERTILIDAD MASCULINA	FERTILIDAD FEMENINA	¿CUÁNDO SUSPENDER EL TRATAMIENTO?
LEFLUNOMIDA			Suspender 3 meses antes de intentar concebir.	Periodo de lavado antes de planificar la concepción.	Suspender cuando se planifique el embarazo y realizar lavado con colestiramina o carbón activo, después de lo cual y cuando el metabolito activo sea < 0,02 mg/dl: esperar 1,5 meses para las mujeres y 3 meses para los varones.
HIDROXICLOROQUINA					Se considera posiblemente segura durante el embarazo.
CORTICOIDES		Posponer hasta 4 horas después de la última dosis.			Utilización posiblemente segura.
ACITRETINA					Contraindicado en el embarazo (riesgos hasta 3 años después del tratamiento).
TIOPURINAS		Evitar un periodo de 4 horas desde la ingesta materna.			Valorar riesgo/beneficio, suspender 3 meses antes.
APREMILAST					Se recomienda discontinuar la terapia 2 días antes de la concepción.
TOFACITINIB					Uso de métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 4-8 semanas tras finalizar el tratamiento.
BARICITINIB					Usar anticonceptivo eficaz durante y por lo menos 1 semana después del tratamiento.
UPADACITINIB					Usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 4 semanas después de la última dosis de upadacitinib.

TABLA 3.0 ANTINFLAMATORIOS

	EMBARAZO	LACTANCIA	FERTILIDAD MASCULINA	FERTILIDAD FEMENINA	¿CUÁNDO SUSPENDER EL TRATAMIENTO?
AINEs CLÁSICOS	Precaución durante el 3er trimestre de embarazo.				Recomendado suspender en el tercer trimestre (a partir de la semana 32 de gestación)
INHIBIDORES COX-2		Celecoxib.			Se considera posiblemente segura durante el embarazo.

NO HAY DATOS

USO SEGURO

PRECAUCIONES DE EMPLEO

USO CONTRAINDICADO

TABLA 4.0 TERAPIAS BIOLÓGICAS

	EMBARAZO	LACTANCIA	FERTILIDAD MASCULINA	FERTILIDAD FEMENINA	¿CUÁNDO SUSPENDER EL TRATAMIENTO?
ADALIMUMAB					20-24 semanas de embarazo
CERTOLIZUMAB					Seguro a lo largo del embarazo.
GOLIMUMAB		Las mujeres no deben dar el pecho durante y al menos 6 meses después del tratamiento.			Datos disponibles escasos; posiblemente seguro en primer trimestre
ETANERCEPT					24-32 semanas de embarazo.
INFLIXIMAB					Hasta la semana 30 de embarazo.
ANAKINRA					Posiblemente seguro, pero debido a la limitación de datos se recomienda no usar durante el embarazo.
ABATACEPT					Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 14 semanas después de la última dosis.
TOCILIZUMAB				No existen datos.	Se debe de discontinuar 3 meses antes de la concepción en mujeres y hombres.
RITUXIMAB					Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6-12 meses después del tratamiento.
USTEKINUMAB					Posiblemente seguro (hasta 8-10 semanas antes del parto), pero debido a la limitación de datos se recomienda no usar durante el embarazo.
VEDOLIZUMAB					Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continuar su uso al menos durante 18 semanas después de la última dosis. Posiblemente seguro hasta semana 30-32
SARILUMAB					No se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.
IXEKIZUMAB					Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 9-10 semanas después del tratamiento.

NO HAY DATOS

USO SEGURO

PRECAUCIONES DE EMPLEO

USO CONTRAINDICADO

TABLA 4.0 TERAPIAS BIOLÓGICAS - CONTINUACIÓN

	EMBARAZO	LACTANCIA	FERTILIDAD MASCULINA	FERTILIDAD FEMENINA	¿CUÁNDO SUSPENDER EL TRATAMIENTO?
SECUKINUMAB					Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento y durante al menos 20 semanas después del tratamiento. Posiblemente seguro durante el primer trimestre de embarazo.
BRODALUMAB					Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 12 semanas después del tratamiento.
GUSELKUMAB					En mujeres fértiles se recomienda evitar el embarazo y usar un método de anticoncepción adecuado durante el tratamiento y al menos las 12 semanas siguientes a la última dosis.
RISANKIZUMAB					Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 21 semanas después del tratamiento.
TILDRAKIZUMAB					Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método efectivo durante el tratamiento y hasta al menos 17 semanas tras finalizar el tratamiento.
BELIMUMAB					Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con belimumab y al menos durante 4 meses después de finalizar la última administración.
DUPILUMAB					—
OMALIZUMAB					—

NO HAY DATOS

USO SEGURO

PRECAUCIONES DE EMPLEO

USO CONTRAINDICADO

