

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 16, núm. 2 • març - abril 2018



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Retinoides: malformacions congènites, efectes neuropsiquiàtrics i disfunció sexual
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Retinoides: malformacions congènites, efectes neuropsiquiàtrics i disfunció sexual ■

Els retinoides (derivats de la vitamina A) estan indicats sobretot per al tractament de diverses malalties dermatològiques, com ara l'acne greu, la psoriasi pustulosa o refractària, la dermatitis ictiosiforme i formes greus d'hiperqueratosi. A la taula 1 s'inclouen els retinoides comercialitzats a Espanya.

Recentment, l'Agència Europea del Medicament (EMA), després de revisar la informació disponible sobre el risc de malformacions congènites dels retinoides i les dades de seguiment del programa de prevenció d'embaràs establert als països de la UE, així com la informació sobre el risc de trastorns neuropsiquiàtrics, ha recomanat **actualitzar les mesures per evitar l'exposició als retinoides durant l'embaràs i les advertències sobre els seus efectes neuropsiquiàtrics** (com ara depressió, ansietat, alteracions de l'humor o del comportament).¹ L'Agència Espanyola de Medica-

ments i Productes Sanitaris (AEMPS) se n'ha fet ressò el passat mes de març, amb la publicació d'una nota informativa de seguretat ([alerta 2018037](#)).²

A banda dels efectes neuropsiquiàtrics, aquests fàrmacs també s'han associat a la **disfunció sexual**.³

■ Disfunció sexual

S'han descrit casos de disfunció sexual, sobretot disfunció erèctil i disminució de la libido, en pacients tractats amb retinoides, com ara isotretinoïna,⁴ etretinat⁵ i acitretina.⁶ També s'han notificat alguns casos de disfunció sexual persistent després de suspendre el tractament amb isotretinoïna.⁷

Taula 1. Retinoides comercialitzats a Espanya

Orals	
Acitretina	Neotigason®, Acitretina IFC®
Alitretinoïna	Toctino®
Bexarotè	Targretin®
Isotretinoïna	Acnemin®, Dercutane®, Flexresan® Isdiben® Isoacne® Mayesta®
Tretinoïna	Vesanoid®
Tòpics	
Adapalè	Differine®, Epiduo®, Tactuoben®
Tazarotè	Zorac®
Tretinoïna	Neocare®, Retirides®, Treclinac®

Pel que fa a la isotretinoïna, la revisió periòdica de les dades de farmacovigilància de l'EMA de l'any 2017 suggereix que hi ha evidències d'aquesta associació. Per aquest motiu, les fitxes tècniques i els prospectes dels medicaments amb isotretinoïna d'administració oral han estat revisats per incloure-hi, com a reacció adversa de freqüència desconeguda, la disfunció sexual, que inclou disfunció erèctil i disminució de la libido. Tot i que se'n desconeix la incidència exacta, es considera que és rara. El possible mecanisme d'aquest efecte advers s'ha relacionat amb una reducció de les concentracions plasmàtiques de testosterona.⁸

Al Regne Unit s'han rebut 14 notificacions de sospita de disfunció sexual associada a la isotretinoïna entre 1985 i setembre de 2017. En el mateix període, s'han notificat 49 casos de disfunció erèctil o de l'ejaculació i 23 de disminució o pèrdua de la libido associades a la isotretinoïna.³

Fins l'abril de 2018, el Sistema Espanyol de Farmacovigilància ha reunit 403 notificacions espontànies de sospita de reaccions adverses en relació amb la isotretinoïna, 62 de les quals han estat rebudes al Centre de Farmacovigilància de Catalunya; cap d'elles no descriu disfunció o alteració de la funció sexual.

■ Efectes neuropsiquiàtrics

Tot i que és rar, cal estar alerta al possible risc de depressió, exacerbació de depressió, ansietat, tendències agressives, alteracions de l'humor i símptomes psicòtics associats al tractament amb retinoides. Molt rarament, s'han notificat casos d'ideació suïcida, intent de suïcidi i mort per suïcidi. Es recomana tenir una cura especial amb pacients que tinguin antecedents de depressió i vigilar possibles signes de depressió en tots els pacients.⁹

Les dades sobre els retinoides tòpics són molt limitades, però no suggereixen un risc d'efectes adversos neuropsiquiàtrics.

■ Mesures per evitar-ne l'ús en la gestació

Atès que tots els retinoides orals poden produir malformacions congènites, cal extremar les precaucions per evitar exposar-s'hi durant la gestació. A més, acitretina, alitretinoïna i isotretinoïna tampoc no s'han d'utilitzar per a noies i dones en edat fèrtil, excepte en el cas que es compleixin totes les condicions del programa de prevenció d'embaràs:

■ **Assessorament detallat** de la pacient sobre el risc de malformacions congènites i d'avortament espontani associat a l'ús d'aquests medicaments durant la gestació, així com de les mesures preventives que s'han d'adoptar durant el tractament i posteriorment.

■ Requeriment de l'ús de **mètodes anticonceptius efectius** abans, durant i després del tractament (fins un mes després per a alitretinoïna i isotretinoïna i tres anys per a acitretina).

■ **Comprovació periòdica d'absència d'embaràs** durant el tractament en dones en edat fèrtil (idealment, cada mes).

■ Signatura d'un **document de reconeixement de risc** per part de metge i pacient, per assegurar que s'ha informat del risc i que se'l reconeix.

Tot i que els retinoides tòpics no s'associen a aquests riscos, com a precaució es recomana no utilitzar-los durant l'embaràs ni tampoc en dones que estiguin planificant un embaràs.

Per als retinoides orals que s'utilitzen en algunes neoplàsies, bexarotè i tretinoïna, no és necessari seguir aquest programa de prevenció d'embaràs perquè les mesures actuals es consideren prou adequades per evitar la gestació.¹⁰

Finalment, es recomana instaurar el tractament amb retinoides orals només en cas que sigui absolutament necessari.

A més, recordeu que, davant l'aparició d'alteracions neuropsiquiàtriques o de disfuncions sexuals en un pacient tractat amb retinoides orals, cal valorar la possible implicació del medicament i notificar la sospita de reacció adversa a www.targetagroga.cat

Bibliografia

1. European Medicines Agency (EMA). Retinoid-containing medicinal products. 2018 Mar 23 [consultat el 14 d'abril de 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Retinoids_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000061.jsp&mid=WCoBo1aco5805c516f
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Retinoides (acitretina, alitretinoïna, isotretinoïna): actualización de las medidas para evitar la exposición durante el embarazo y de las advertencias sobre efectos neuropsiquiátricos. Nota informativa. 2018 Mar 5 [consultat el 14 d'abril de 2018]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_06-Retinoides.htm
3. Isotretinoin (Roaccutane): rare reports of erectile dysfunction and decreased libido. Drug Safety Update. 2017;11:5-6 [consultat el 14 d'abril de 2018]. Disponible a: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/655127/DSU-Oct.pdf
4. Tirado Sánchez A, León Dorantes G. Erectile dysfunction during isotretinoin therapy. Actas Urol Esp. 2005 Nov-Dec; 29 (10): 974-6.
5. Reynolds OD. Erectile dysfunction in tretinate treatment. Arch Dermatol. 1991 Mar; 127 (3): 425-6.
6. Rossi M, Pellegrino M. Acitretin-associated erectile dysfunction: a case report. Cases J. 2009 Nov 19; 2:210.
7. Hogan C, Le Noury J, Healy D, Mangin D. One hundred and twenty cases of enduring sexual dysfunction following treatment. Int J Risk Saf Med. 2014; 26 (2): 109-16.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. Isotretinoïna. Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano. [Internet] 2017 Sep [consultat el 14 d'abril de 2018]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletin-Mensual/2017/septiembre/docs/boletin-mensual-MUH_septiembre-2017.pdf
9. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Review of isotretinoin and psychiatric adverse reactions. Public assessment report. 2014 Nov [consultat el 14 d'abril de 2018]. Disponible a: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5492db7ce5274a42900002f2/DSU2.pdf>
10. Retinoids: EMA updated warnings. Drug Ther Bull. 2018 Apr; 56(4):40.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/alertes/seguretat/>

■ Cladribina (Leustatin®, Litak®): risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva

La cladribina és un nucleòsid anàleg de la purina, actualment indicat en el tractament de la leucèmia de cèl·lules piloses (Leustatin®, Litak®) i la leucèmia limfocítica crònica (només Leustatin®).

La cladribina pot provocar immunosupressió i limfopènia prolongada. A Europa s'han notificat diversos casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associats a l'ús de cladribina, un d'ells amb desenllaç mortal i sense altres factors associats.

L'LMP és una patologia rara, desmielinitzant i potencialment mortal, que afecta el sistema nerviós central, causada per una reactivació del virus JC en el context d'una immunodeficiència greu (vegeu [Butllí Farmacovigilància Catalunya. 2009](#)). En els casos notificats, el diagnòstic d'LMP es va fer des dels sis mesos fins uns anys després d'haver acabat el tractament amb cladribina. Addicionalment, se suggereix que la limfopènia prolongada induïda per la cladribina pot ser un factor de risc potencial.

D'acord amb aquesta nova informació, l'AEMPS recomana als professionals sanitaris:

- Fer un diagnòstic diferencial d'LMP en els pacients que presentin nous símptomes neurològics, cognitius o conductuals, o que empitjorin respecte als símptomes preexistents.

- Suspendre la cladribina en cas de sospita d'LMP.

Més informació:

[Alerta de seguretat amb la referència 2017106](#).

■ Esmya®: cal vigilar la funció hepàtica i no iniciar nous tractaments

El mes de febrer de 2018 el [Pharmacovigilance Risk Assessment Committee](#) (PRAC) de l'EMA inicià una reavaluació de la relació benefici-risc de l'Esmya®,

arran de la notificació de casos de lesió hepàtica greu. Esmya® (acetat d'ulipristal) està indicat en el tractament preoperatori dels símptomes moderats i greus dels miomes uterins en dones adultes en edat reproductiva.

Fins que conclogui aquesta avaluació, es recomana no iniciar nous tractaments amb Esmya®, controlar la funció hepàtica de les pacients que l'estan rebent i suspendre el tractament si els valors de transaminases superen dues vegades els valors normals.

L'acetat d'ulipristal també és el principi actiu d'ellaOne®, autoritzat com a anticonceptiu d'emergència. No s'han notificat casos de lesió hepàtica greu amb ellaOne®, per la qual cosa la revisió en curs no afecta aquest medicament.

Més informació:

[Alerta de seguretat amb la referència 2018018](#).

■ Fentanil d'alliberament immediat: respectar les condicions d'ús autoritzades

El mes de febrer de 2018 l'AEMPS va informar sobre la importància de respectar les condicions d'ús autoritzades de les formes de fentanil d'alliberament ràpid, a fi de minimitzar-ne el risc d'abús o de dependència.

El fentanil és un analgèsic opioide que interacciona predominantment amb el receptor opioide μ . Els medicaments que contenen fentanil d'alliberament immediat estan indicats en el tractament del dolor irruptiu oncològic en adults que ja reben tractament crònic de manteniment amb altres opioïdes.

El fentanil d'alliberament immediat s'administra per via oral o nasal (comprimits sublinguals, formes sòlides orals amb aplicador, pel·lícula bucal i aerosol nasal), la qual cosa permet l'acció immediata del seu principi actiu. Actualment els medicaments disponibles a l'Estat espanyol que contenen fentanil són: Abstral®, Avaric®, Abfentiq®, Actiq®, Breakyl®, Effentora®, Instanyl®, i PecFent®.

L'AEMPS ha dut a terme una revisió d'aquests medicaments, arran de la detecció d'un augment del consum, que pot comportar risc d'abús i de dependència per als pacients. En els darrers anys, el consum de preparats de fentanil d'alliberament immediat ha augmentat progressivament: l'any 2016 se'n va duplicar el consum, en comparació de l'any 2010, i va passar a ser superior al d'altres països del nostre entorn. Gairebé un 60% dels casos notificats al Sistema Espanyol de Farmacovigilància feien referència a pacients que havien rebut fentanil d'alliberament immediat en indicacions no autoritzades, alguns d'ells durant períodes llargs de tractament. En l'àmbit mundial la proporció dels casos d'abús o de dependència en indicacions no autoritzades és similar.

D'acord amb els resultats d'aquesta revisió, que posen de manifest l'elevat percentatge de pacients que reben fentanil d'alliberament immediat fora d'indicació i el risc d'abús o de dependència que això suposa, l'AEMPS recomana als professionals sanitaris:

- Respectar les indicacions autoritzades dels medicaments que contenen fentanil d'alliberament immediat: el dolor crònic irruptiu d'origen oncològic tractat amb un analgèsic opioide de base.
- Valorar la necessitat del tractament i les alternatives terapèutiques en pacients que reben fentanil d'alliberament immediat per al dolor no oncològic.

L'AEMPS continuarà l'avaluació dels medicaments que contenen fentanil d'alliberament immediat i els riscos associats, i valorarà la introducció de noves mesures a fi de minimitzar-ne o prevenir-ne els riscos.

Més informació:

[Alerta de seguretat amb la referència 2018026.](#)

■ Xofigo® (diclorur de radi 223): se'n contraindica l'administració concomitant amb abiraterona i prednisona/prednisolona

El diclorur de radi 223 és un radiofàrmac autoritzat per al tractament d'adults amb càncer de pròstata resistent a la castració amb metàstasis òssies simptomàtiques i sense metàstasis visceral conegudes.

Recentment, el PRAC ha iniciat un procediment d'avaluació a Europa, arran dels resultats preliminars d'un estudi en el qual s'ha observat un increment del risc de mortalitat (34,7% vs 28,2%) i de fractures (26% vs 8,1%) en el grup de pacients tractats amb Xofigo® més acetat d'abiraterona i prednisona/prednisolona (n=401), en comparació dels que havien rebut tractament amb placebo en combinació amb abiraterona i prednisona/prednisolona (n=405).

Mentre es continuen avaluant aquests resultats i les seves implicacions, s'ha decidit de forma provisional contraindicar l'ús concomitant de Xofigo® (diclorur de radi 223) amb acetat d'abiraterona (Zytiga®) i prednisona/prednisolona.

Aquests medicaments es poden emprar per separat, d'acord amb les condicions d'autorització de cadascun. L'AEMPS actualitzarà aquesta informació quan hagi acabat aquesta avaluació.

Més informació:

[Alerta de seguretat amb la referència 2018034](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

Comitè editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Anna Jambrina, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>