

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 16, n.º 2 • marzo - abril 2018



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Retinoides: malformaciones congénitas, efectos neuropsiquiátricos y disfunción sexual
- Comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS

## Retinoides: malformaciones congénitas, efectos neuropsiquiátricos y disfunción sexual ■

Los retinoides (derivados de la vitamina A) están indicados sobre todo para el tratamiento de varias enfermedades dermatológicas, como el acné grave, la psoriasis pustulosa o refractaria, la dermatitis ictiosiforme y formas graves de hiperqueratosis. En la tabla 1 se incluyen los retinoides comercializados en España.

Recientemente, la Agencia Europea del Medicamento (EMA), después de revisar la información disponible sobre el riesgo de malformaciones congénitas de los retinoides y los datos de seguimiento del programa de prevención de embarazo establecido en los países de la UE, así como la información sobre el riesgo de trastornos neuropsiquiátricos, ha recomendado **actualizar las medidas para evitar la exposición a los retinoides durante el embarazo y las advertencias sobre sus efectos neuropsiquiátricos** (depresión, ansiedad, alteraciones del humor o del comportamiento, etc.).<sup>1</sup> La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS) se hizo eco de la recomendación el pasado mes de marzo, con la publicación de una nota informativa de seguridad ([alerta 2018037](#)).<sup>2</sup>

Aparte de los efectos neuropsiquiátricos, estos fármacos también se han asociado a la **disfunción sexual**.<sup>3</sup>

### ■ Disfunción sexual

Se han descrito casos de disfunción sexual, sobre todo disfunción eréctil y disminución de la libido, en pacientes tratados con retinoides, como por ejemplo isotretinoína,<sup>4</sup> etretinato<sup>5</sup> y acitretina.<sup>6</sup> También se han notificado algunos casos de disfunción sexual persistente después de suspender el tratamiento con isotretinoína.<sup>7</sup>

**Tabla 1. Retinoides comercializados en España**

Orales	
Acitretina	Neotigason®, Acitretina IFC®
Alitretinoína	Toctino®
Bexaroteno	Targretin®
Isotretinoína	Acnemin®, Dercutane®, Flexresan® Isdiben® Isoacne® Mayesta®
Tretinoína	Vesanoid®
Tópicos	
Adapaleno	Differine®, Epiduo®, Tactuoben®
Tazaroteno	Zorac®
Tretinoína	Neocare®, Retirides®, Treclinac®

Con respecto a la isotretinoína, la revisión periódica de los datos de farmacovigilancia de la EMA del año 2017 sugiere que hay evidencias de dicha asociación. Por este motivo, las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos con isotretinoína de administración oral han sido revisados para incluir, como reacción adversa de frecuencia desconocida, la disfunción sexual, que incluye disfunción eréctil y disminución de la libido. Aunque se desconoce su incidencia exacta, se considera que es rara. El posible mecanismo de este efecto adverso se ha relacionado con una reducción de las concentraciones plasmáticas de testosterona.<sup>8</sup>

En el Reino Unido se han recibido 14 notificaciones de sospecha de disfunción sexual asociada a la isotretinoína entre 1985 y septiembre de 2017. En el mismo periodo, se han notificado 49 casos de disfunción eréctil o de la eyaculación y 23 de disminución o pérdida de la libido asociadas a la isotretinoína.<sup>3</sup>

Hasta abril de 2018, el Sistema Español de Farmacovigilancia ha reunido 403 notificaciones espontáneas de sospecha de reacciones adversas en relación con la isotretinoína, 62 de las cuales han sido recibidas en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña; ninguna de ellas describe disfunción o alteración de la función sexual.

## ■ Efectos neuropsiquiátricos

Aunque es raro, hay que estar alerta ante el posible riesgo de depresión, exacerbación de depresión, ansiedad, tendencias agresivas, alteraciones del humor y síntomas psicóticos asociados al tratamiento con retinoides. Muy raramente se han notificado casos de ideación suicida, intento de suicidio y muerte por suicidio. Se recomienda tener especial cuidado con pacientes que tengan antecedentes de depresión y vigilar posibles signos de depresión en todos los pacientes.<sup>9</sup>

Los datos sobre los retinoides tópicos son muy limitados, pero no sugieren un riesgo de efectos adversos neuropsiquiátricos.

## ■ Medidas para evitar el uso durante la gestación

Dado que los retinoides orales pueden producir malformaciones congénitas, hay que extremar las precauciones para evitar exponerse durante la gestación. Además, acitretina, alitretinoína e isotretinoína tampoco se deben utilizar para chicas y mujeres en edad fértil, excepto en el caso de que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención de embarazo:

■ **Asesoramiento detallado** de la paciente sobre el riesgo de malformaciones congénitas y de aborto espontáneo asociado al uso de estos medicamentos durante la gestación, así como de las medidas preventivas que se deben adoptar durante el tratamiento y posteriormente.

- Requerimiento del uso de **métodos anticonceptivos efectivos** antes, durante y después del tratamiento (hasta un mes después para alitretinoína e isotretinoína y tres años para acitretina).
- **Comprobación periódica de ausencia de embarazo** durante el tratamiento en mujeres en edad fértil (idealmente, cada mes).
- Firma de un **documento de reconocimiento de riesgo** por parte de médico y paciente, para asegurar que se ha informado del riesgo y que se reconoce como tal.

Aunque los retinoides tópicos no se asocian a estos riesgos, como precaución se recomienda no utilizarlos durante el embarazo ni tampoco en mujeres que estén planificando un embarazo.

Para los retinoides orales que se utilizan en algunas neoplasias, bexaroteno y tretinoína, no es necesario seguir este programa de prevención de embarazo porque las medidas actuales se consideran suficientemente adecuadas para evitar la gestación.<sup>10</sup>

Finalmente, se recomienda instaurar el tratamiento con retinoides orales sólo en caso de que sea absolutamente necesario.

Además, debe recordarse que, ante la aparición de alteraciones neuropsiquiátricas o de disfunciones sexuales en un paciente tratado con retinoides orales, hay que valorar la posible implicación del medicamento y notificar la sospecha de reacción adversa a [www.targetroga.cat](http://www.targetroga.cat)

## Bibliografía

1. European Medicines Agency (EMA). Retinoid-containing medicinal products. 2018 Mar 23 [consultado el 14 de abril de 2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Retinoids\\_containing\\_medicinal\\_products/human\\_referral\\_prac\\_000061.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Retinoids_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000061.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Retinoides (acitretina, alitretinoína, isotretinoína): actualización de las medidas para evitar la exposición durante el embarazo y de las advertencias sobre efectos neuropsiquiátricos. Nota informativa. 2018 Mar 5 [consultado el 14 de abril de 2018]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH\\_FV\\_06-Retinoides.htm](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 [consultado el 14 de abril de 2018]. Disponible en: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/655127/DSU-Oct-pdf.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/655127/DSU-Oct-pdf.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. Isotretinoína. Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano. [Internet] 2017 Sep [consultado el 14 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/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 [consultado el 14 de abril de 2018]. Disponible en: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5492db7ce5274a42900002f2/DSU2.pdf>
10. Retinoids: EMA updated warnings. Drug Ther Bull. 2018 Apr; 56(4):40.

# Comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Se pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

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

## ■ Cladribina (Leustatin®, Litak®): riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva

La cladribina es un nucleósido análogo de la purina, actualmente indicado en el tratamiento de la leucemia de células pilosas (Leustatin®, Litak®) y la leucemia linfocítica crónica (sólo Leustatin®).

La cladribina puede provocar inmunosupresión y linfopenia prolongada. En Europa se han notificado varios casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociados al uso de cladribina, uno de ellos con desenlace mortal y sin otros factores asociados.

La LMP es una patología rara, desmielinizante y potencialmente mortal, que afecta al sistema nervioso central, causada por una reactivación del virus JC en el contexto de una inmunodeficiencia grave (véase el [Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. 2009](#)). En los casos notificados, el diagnóstico de LMP se hizo desde los seis meses hasta unos años después de haber acabado el tratamiento con cladribina. Adicionalmente, se sugiere que la linfopenia prolongada inducida por la cladribina puede ser un factor de riesgo potencial.

De acuerdo con esta nueva información, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Hacer un diagnóstico diferencial de LMP en los pacientes que presenten nuevos síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales, o que empeoren con respecto a los síntomas preexistentes.
- Suspender la cladribina en caso de sospecha de LMP.

Más información:

[Alerta de seguridad con la referencia 2017106](#).

## ■ Esmya®: hay que vigilar la función hepática y no iniciar nuevos tratamientos

Durante el mes de febrero de 2018 el [Pharmacovigilance Risk Assessment Committee](#) (PRAC) de la EMA inició una reevaluación de la relación beneficio-riesgo

de Esmya®, a raíz de la notificación de casos de lesión hepática grave. Esmya® (acetato de ulipristal) está indicado en el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

Hasta que concluya esta evaluación, se recomienda no iniciar nuevos tratamientos con Esmya®, controlar la función hepática de las pacientes que lo están recibiendo y suspender el tratamiento si los valores de transaminasas superan dos veces los valores normales.

El acetato de ulipristal también es el principio activo de ellaOne®, autorizado como anticonceptivo de emergencia. No se han notificado casos de lesión hepática grave con ellaOne®, por lo que la revisión en curso no afecta a este medicamento.

Más información:

[Alerta de seguridad con la referencia 2018018](#).

## ■ Fentanilo de liberación inmediata: respetar las condiciones de uso autorizadas

Durante el mes de febrero de 2018 la AEMPS informó sobre la importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas de las formas de fentanilo de liberación rápida, con el fin de minimizar el riesgo de abuso o de dependencia.

El fentanilo es un analgésico opioide que interactúa predominantemente con el receptor opioide  $\mu$ . Los medicamentos que contienen fentanilo de liberación inmediata están indicados en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico en adultos que ya reciben tratamiento crónico de mantenimiento con otros opioides.

El fentanilo de liberación inmediata se administra por vía oral o nasal (comprimidos sublinguales, formas sólidas orales con aplicador, película bucal y aerosol nasal), lo cual permite la acción inmediata de su principio activo. Actualmente los medicamentos disponibles en el Estado español que contienen fentanilo son: Abstral®, Avaric®, Abfentiq®, Actiq®, Breakyl®, Effentora®, Instanyl®, y PecFent®.

La AEMPS ha llevado a cabo una revisión de estos medicamentos, a raíz de la detección de un aumento de su consumo, que puede comportar riesgo de abuso y de dependencia para los pacientes. En los últimos años, el consumo de preparados de fentanilo de liberación inmediata ha aumentado progresivamente: el año 2016 se duplicó, en comparación con el año 2010, y pasó a ser superior al de otros países de nuestro entorno. Casi un 60% de los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia hacían referencia a pacientes que habían recibido fentanilo de liberación inmediata en indicaciones no autorizadas, algunos de ellos durante periodos

largos de tratamiento. En el ámbito mundial la proporción de los casos de abuso o de dependencia en indicaciones no autorizadas es similar.

De acuerdo con los resultados de esta revisión, que ponen de manifiesto el elevado porcentaje de pacientes que reciben fentanilo de liberación inmediata fuera de indicación y el riesgo de abuso o de dependencia que conlleva, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Respetar las indicaciones autorizadas de los medicamentos que contienen fentanilo de liberación inmediata: el dolor crónico irruptivo de origen oncológico tratado con un analgésico opioide de base.
- Valorar la necesidad del tratamiento y las alternativas terapéuticas en pacientes que reciben fentanilo de liberación inmediata para el dolor no oncológico.

La AEMPS continuará la evaluación de los medicamentos que contienen fentanilo de liberación inmediata y sus riesgos, y valorará la introducción de nuevas medidas con el fin de minimizar o prevenir los riesgos.

Más información:

[Alerta de seguridad con la referencia 2018026.](#)

## ■ Xofigo® (dicloruro de radio 223): se contraindica la administración concomitante con abiraterona y prednisona/prednisolona

El dicloruro de radio 223 es un radiofármaco autorizado para el tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas.

Recientemente, el PRAC ha iniciado un procedimiento de evaluación en Europa, a raíz de los resultados preliminares de un estudio en el que se ha observado un incremento del riesgo de mortalidad (34,7% vs 28,2%) y de fracturas (26% vs 8,1%) en el grupo de pacientes tratados con Xofigo® más acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona (n=401), en comparación con los que habían recibido tratamiento con placebo en combinación con abiraterona y prednisona/prednisolona (n=405).

Mientras se siguen evaluando estos resultados y sus implicaciones, se ha decidido de forma provisional contraindicar el uso concomitante de dicloruro de radio 223 (Xofigo®) con acetato de abiraterona (Zytiga®) y prednisona/prednisolona.

Estos medicamentos se pueden utilizar por separado, de acuerdo con las condiciones de autorización de cada uno de ellos. La AEMPS actualizará esta información cuando haya acabado dicha evaluación.

Más información:

[Alerta de seguridad con la referencia 2018034](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

**Comité 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

**Conflicto de interés.** Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

**Subscripciones i bajas:** en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

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

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

<http://medicaments.gencat.cat>