

## **Retinoides (▼Acitretina, Adapaleno, ▼Alitretinoína, Bexaroteno, ▼Isotretinoína, Tazaroteno y Tretinoína): Actualización de los efectos teratogénicos y trastornos neuropsiquiátricos**

Estimado Profesional Sanitario:

Los laboratorios abajo firmantes, según lo acordado con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), desean poner en su conocimiento la siguiente información:

### **Resumen**

#### **Teratogenicidad**

- Los retinoides orales son altamente teratogénicos y no deben utilizarse durante el embarazo.
- Los retinoides orales, acitretina, alitretinoína e isotretinoína deben utilizarse según las condiciones de un Plan de Prevención de Embarazos (PPE) en toda mujer con capacidad de gestación.
- Antes de prescribir acitretina, alitretinoína o isotretinoína informe a la paciente de los riesgos que conllevan los medicamentos que contienen retinoides orales, utilizando los materiales informativos sobre seguridad que han sido revisados y optimizados.
- Como medida de precaución, los retinoides tópicos también están contraindicados, tanto en mujeres embarazadas como en mujeres que estén planificando un embarazo.

#### **Trastornos neuropsiquiátricos**

- Se han notificado, en raras ocasiones, casos de depresión, empeoramiento de la depresión-ansiedad y alteraciones del estado de ánimo en pacientes tratados con retinoides orales.
- Informe a los pacientes en tratamiento con retinoides orales de que pueden experimentar cambios en su estado de ánimo y/o comportamiento, y que tanto ellos como sus familiares deben de estar atentos a ello e informar a su médico si esto ocurriera.
- Vigile la aparición de signos y síntomas de depresión en todos los pacientes tratados con retinoides orales y, en caso necesario, dévelos al especialista correspondiente para que reciban el tratamiento apropiado. Preste especial atención cuando se trate de pacientes con antecedentes de depresión.

#### **Antecedentes de seguridad**

Los medicamentos que contienen retinoides están disponibles en formas farmacéuticas orales y tópicas y se utilizan para tratar diversas formas de acné, eccema crónico grave de las manos que no responde al tratamiento con corticosteroides, formas graves de psoriasis y trastornos de la queratinización. Tretinoína también puede utilizarse para tratar la leucemia promielocítica, y el bexaroteno se utiliza para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de linfoma cutáneo de

células T en estados avanzados. Tras una reciente y exhaustiva revisión de toda la información relevante, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) ha recomendado reforzar la información relativa a teratogenicidad y trastornos neuropsiquiátricos que se ha de proporcionar a pacientes y profesionales sanitarios (ficha técnica, prospecto y materiales informativos sobre seguridad).

### **Riesgo teratogénico**

Los retinoides orales (acitretina, alitretinoína, bexaroteno, isotretinoína y tretinoína) son altamente teratógenos.

El uso de acitretina, alitretinoína e isotretinoína en mujeres con capacidad de gestación, está sujeto a las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos (PPE). En relación al bexaroteno y tretinoína oral, se considera que, debido tanto por sus indicaciones oncológicas que requieren atención hospitalaria especializada como al perfil de los pacientes en tratamiento, las medidas existentes en la actualidad son adecuadas y no es necesaria la implementación de un PPE.

Esta revisión también evaluó la información disponible sobre la seguridad de la utilización de los retinoides tópicos durante el embarazo (adapaleno, alitretinoína, isotretinoína, tazaroteno y tretinoína).

Los datos disponibles muestran que la exposición sistémica tras la aplicación tópica es mínima, por lo tanto es improbable que se produzcan efectos adversos en el feto. No obstante, también se señala que el ser humano es de las especies más sensibles a la toxicidad por retinoides. Se concluye por lo tanto, que el uso de retinoides tópicos debe contraindicarse durante el embarazo y en mujeres que estén planificando un embarazo como medida de precaución.

### **Trastornos neuropsiquiátricos**

Se han notificado casos de depresión, empeoramiento de la depresión-ansiedad y alteraciones del estado de ánimo en pacientes tratados con retinoides orales. La evidencia de la que disponemos a través de la bibliografía publicada y de las notificaciones de casos individuales de sospechas de reacciones adversas, indica que los resultados de los estudios son inconsistentes entre ellos y que los estudios publicados tienen limitaciones.

Por tanto, no ha sido posible identificar un aumento de riesgo claro en lo referido a trastornos neuropsiquiátricos en personas tratadas con retinoides orales en comparación con las que no están en tratamiento. Asimismo, se sabe que los pacientes con trastornos cutáneos graves tienen de por sí un mayor riesgo de padecer trastornos psiquiátricos. Se recomienda informar a los pacientes tratados con retinoides orales sobre la posibilidad de experimentar cambios en su estado de ánimo y en su comportamiento, y que deben informar a su médico si esto sucede. Cualquier paciente que muestre signos de depresión debe derivarse al especialista pertinente para que reciba tratamiento si fuera necesario. Debe prestarse especial atención a los pacientes con antecedentes de depresión tratados con retinoides orales. Es necesario vigilar la aparición de signos de depresión en todos los pacientes.

Esta revisión también evaluó la información disponible sobre retinoides tópicos, concluyéndose que tras la aplicación tópica la exposición sistémica es mínima haciendo improbable que se produzca riesgo de trastornos psiquiátricos (adapaleno, alitretinoína, isotretinoína, tazaroteno y tretinoína).

Las fichas técnicas y los prospectos se actualizarán para incluir los resultados de esta revisión.

Los materiales informativos sobre seguridad de los retinoides orales (acitretina, alitretinoína e isotretinoína) van a actualizarse y a distribuirse a los profesionales sanitarios.

En el anexo a esta comunicación encontrará información más detallada sobre el Programa de Prevención de Embarazos para estos medicamentos.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas asociadas a los medicamentos tras su autorización; ello permite realizar una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del producto.

Puede notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla ([http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir\\_serfv.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf)) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>.

Adicionalmente, las sospechas de reacciones adversas relacionadas con un principio activo del grupo de los retinoides podrán comunicarse a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio titular de la autorización de comercialización correspondiente en cada caso concreto.

En cuanto a los retinoides orales:

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

Los medicamentos que contienen retinoides tópicos no están sujetos a seguimiento adicional.

### Puntos de contacto de las compañías farmacéuticas

Si desea realizar alguna pregunta o requiere información adicional, puede ponerse en contacto con las unidades de Farmacovigilancia de los Laboratorios detallados en la siguiente tabla:

#	Empresa	Persona de contacto	Nombre del medicamento	Correo electrónico Teléfono
1	Aurovitas Spain, S.A.U.	Mercedes Cerezo Capilla <i>Responsable Local de Farmacovigilancia</i>	Neotigason (acitretina)	<a href="mailto:Mercedes.cerezo@auobindo.com">Mercedes.cerezo@auobindo.com</a> Tlfn (+34) 916308645
2	Mylan IRE Healthcare Limited	Mariona Lería Gelabert <i>Persona de Contacto de Farmacovigilancia Local y Responsable del Departamento Médico</i>	Treclinac (clindamicina y tretinoína)	<a href="mailto:phvg.spain@mylan.com">phvg.spain@mylan.com</a> Tel.: +34 913939157

3	Isdin S.A.	Daniel Edo <i>Responsable de Farmacovigilancia</i>	Isdiben (isotretinoína)	<a href="mailto:PharmacoVigilance@isdin.com">PharmacoVigilance@isdin.com</a> Tel.: +34 932 402 020
4	Alfasigma España, S.L.	Mireia Iglesias <i>Responsable Local de Farmacovigilancia</i>	Mayesta (isotretinoína)	<a href="mailto:Farmacovigilancia.ES@alfasigma.com">Farmacovigilancia.ES@alfasigma.com</a> Tel.: +34 934 154 822
5	Ferrer internacional, S.A.	Albert Garcia <i>Responsable de Farmacovigilancia</i>	Retirides (tretinoína)	<a href="mailto:pharmacovigilance@ferrer.com">pharmacovigilance@ferrer.com</a> Tel.: +34 93 600 37 00
6	Laboratorios Viñas, S.A.	Maria Cleofé Zaragoza Jiménez <i>Suplente de Farmacovigilancia</i>	Acnemin (isotretinoína)	<a href="mailto:stecnica@vinas.es">stecnica@vinas.es</a> Tel.: +34 932 134 700
7	Laboratorios Ranbaxy, S.L.	Rosa Orihuela <i>Responsable local de Farmacovigilancia</i>	Isotretinoína SUN	<a href="mailto:rosa.orihuela@sunpharma.com">rosa.orihuela@sunpharma.com</a> Tel.: +34 93 342 78 90
8	Pierre Fabre Ibérica, S.A.	Antonio Conesa <i>Responsable de Farmacovigilancia</i>	Isoacne (isotretinoína)	<a href="mailto:farmacovigilancia@pierre-fabre.es">farmacovigilancia@pierre-fabre.es</a> Tel.: +34 93 483 30 00
9	Especialidades Farmacéuticas Centrum S.A.	Marina Pórcel Quiles <i>Responsable de Farmacovigilancia</i>	Flexresan (isotretinoína)	<a href="mailto:farmacovigilancia@asac.net">farmacovigilancia@asac.net</a> Tel.: +34 670 288 460

10	Laboratorios Galderma	Victoria Bonne Director Médico y Responsable local de Farmacovigilancia	Differine (adapaleno) Epiduo (adapaleno y peróxido de benzoilo) Tactuoben (adapaleno y peróxido de benzoilo)	<a href="mailto:medicalspain@galderma.com">medicalspain@galderma.com</a> Tel: +34 902 027 595
11	Industrial Farmacéutica Cantabria, S.A.	Marta Domínguez Responsable de Farmacovigilancia	Dercutane (isotretinoína) Acitretina IFC Neocare (tretinoína)	<a href="mailto:marta.dominguez@cantabrialabs.es">marta.dominguez@cantabrialabs.es</a> Telf: 91 382 40 26
12	Stiefel	Pilar Diego Saiz Responsable de Farmacovigilancia	Toctino (alitretinoína)	<a href="mailto:unidad.farmacovigilancia@gsk.com">unidad.farmacovigilancia@gsk.com</a>  Tel: 900 202 700

**Anexo-** Condiciones del PPE para los retinoides orales acitretina, alitretinoína e isotretinoína.

- El Plan de Prevención de Embarazos para retinoides orales se ha armonizado y optimizado para proporcionar información clara y concisa tanto para los profesionales sanitarios como para las pacientes. El uso de acitretina, alitretinoína e isotretinoína en mujeres con capacidad de gestación, ha de hacerse siguiendo las indicaciones del Plan de Prevención de Embarazos. Las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos exigen a los médicos que garanticen que cada mujer tratada con retinoides orales entienda que estos suponen un riesgo para el feto y que no deben tomarse durante el embarazo.
- Toda mujer con capacidad de gestación en tratamiento debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces ininterrumpidamente durante al menos un mes antes de iniciar la terapia, durante la duración de la misma y hasta 1 mes después de la interrupción de esta para alitretinoína e isotretinoína (hasta 3 años para acitretina).
- La mujer entiende y acepta la necesidad de realizar seguimiento/pruebas de embarazo periódicas, antes, durante el tratamiento (idealmente cada mes) y hasta 1 mes después de la interrupción del mismo para alitretinoína e isotretinoína (para acitretina cada 1-3 meses durante los 3 años siguientes a la interrupción del tratamiento).
- La mujer debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con acitretina, alitretinoína o isotretinoína e informar urgentemente a su médico si se queda embarazada o piensa que pudiera estarlo.