



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 de junio de 2018  
EMA/261767/2018

## Actualización de las medidas de prevención del embarazo durante el uso de retinoides

Debe incluirse también una advertencia sobre el posible riesgo de trastornos neuropsiquiátricos con los retinoides orales

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha finalizado su evaluación de los medicamentos retinoides y ha confirmado la necesidad de actualizar las medidas de prevención del embarazo. Además, en la ficha técnica de los retinoides orales (los ingeridos por vía oral) se incluirá una advertencia sobre la posible aparición de trastornos neuropsiquiátricos (como depresión, ansiedad y cambios del estado de ánimo).

Los retinoides engloban los principios activos acitretina, adapaleno, alitretinoína, bexaroteno, isotretinoína, tazaroteno y tretinoína. Se toman por vía oral o se aplican en forma de crema o gel para tratar diversas enfermedades que afectan principalmente a la piel, como el acné grave y la psoriasis. Algunos retinoides también se utilizan para tratar algunos tipos de cáncer.

La evaluación confirmó que los retinoides orales pueden dañar al feto y no deben utilizarse durante el embarazo. Además, el uso en mujeres en edad fértil de los retinoides orales acitretina, alitretinoína e isotretinoína, que se utilizan para tratar enfermedades que afectan principalmente a la piel, debe seguir las condiciones de un nuevo programa de prevención del embarazo.

Los retinoides tópicos (los que se aplican en la piel) tampoco deben utilizarse durante el embarazo ni en mujeres que tengan previsto quedarse embarazadas.

A continuación se ofrece más información.

Con respecto al riesgo de trastornos neuropsiquiátricos, las limitaciones de los datos disponibles no permitieron demostrar claramente si este riesgo se debió al uso de retinoides. Sin embargo, teniendo en cuenta que los pacientes con enfermedades cutáneas graves pueden ser más vulnerables a los trastornos neuropsiquiátricos debido a la naturaleza de la enfermedad, se actualizará la ficha técnica de los retinoides orales para incluir una advertencia sobre este posible riesgo. Los datos disponibles indican que los retinoides tópicos no comportan ningún riesgo de efectos neuropsiquiátricos adversos, por lo que no es necesario añadir más advertencias a la ficha técnica.

La evaluación de los retinoides fue efectuada por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA, que examinó los datos disponibles, incluida la bibliografía científica, los informes de efectos adversos durante la actividad posterior a la comercialización y la información adicional obtenida de reuniones con las partes interesadas y presentaciones por escrito.



El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA ha respaldado las recomendaciones del PRAC y ha adoptado el dictamen definitivo de la Agencia. El dictamen del CHMP se remitirá a la Comisión Europea, que adoptará una decisión jurídicamente vinculante válida para toda la UE.

### **Información para los pacientes**

- Los retinoides, utilizados principalmente para tratar enfermedades que afectan a la piel, como el acné grave, son perjudiciales para el feto si se toman durante el embarazo.
- No deben utilizarse retinoides orales (ingeridos por vía oral) durante el embarazo.
- Además, las mujeres en edad fértil no deben tomar los retinoides orales acitretina, alitretinoína e isotretinoína, salvo que se cumplan las condiciones de un programa especial de prevención del embarazo.
- El programa de prevención del embarazo durante el tratamiento con acitretina, alitretinoína e isotretinoína incluirá:
  - Pruebas de embarazo antes, durante y después de interrumpir el tratamiento.
  - Uso obligatorio de al menos un método anticonceptivo eficaz durante y después del tratamiento.
  - Un «documento de aceptación» para confirmar que se ha facilitado el asesoramiento oportuno a las pacientes.
  - Una «tarjeta de recordatorio para la paciente» en la que se indique que el medicamento no debe utilizarse durante el embarazo y se incluya información sobre las pruebas de embarazo y la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz.
- La información anterior se incluirá también en el prospecto y se añadirá un recuadro de advertencia en el embalaje exterior.
- Es menos probable la aparición de daños en el feto por el uso de retinoides tópicos (que se aplican en la piel). Sin embargo, por precaución, no deben utilizarse durante el embarazo ni en mujeres que tengan previsto quedarse embarazadas.
- El uso de retinoides orales puede comportar un posible riesgo de trastornos como depresión y ansiedad. Estas advertencias se incluirán en el prospecto de los retinoides orales, así como los signos y síntomas a los que deben estar atentos los pacientes y sus familiares (como los cambios de estado de ánimo o de comportamiento).
- Los pacientes que tengan dudas deben hablar con su médico o farmacéutico.

### **Información para los profesionales sanitarios**

Un análisis de los datos disponibles sobre teratogenicidad y trastornos neuropsiquiátricos asociados al uso de retinoides ha llegado a la conclusión de que es necesario reforzar las recomendaciones para la prevención del embarazo y aumentar la concienciación sobre los posibles riesgos neuropsiquiátricos.

- Los retinoides orales (acitretina, alitretinoína, bexaroteno, isotretinoína y tretinoína) son muy teratógenos y no deben utilizarse durante el embarazo.
- El uso de acitretina, alitretinoína e isotretinoína en mujeres en edad fértil deberá seguir las condiciones de un programa de prevención del embarazo (PPE). Entre ellas se incluyen:

- Evaluación de la posibilidad de embarazo de cada paciente.
  - Pruebas de embarazo antes de empezar el tratamiento, durante el tratamiento y después del tratamiento.
  - Uso obligatorio de al menos un método anticonceptivo eficaz durante y después del tratamiento.
  - Un «documento de aceptación de riesgos» para que las pacientes y los médicos lo repasen y confirmen que se ha facilitado y entendido el asesoramiento oportuno.
- En el caso del bexaroteno y la tretinoína oral se considera que, en vista de la población destinataria y de la indicación oncológica, que precisa asistencia especializada en un ámbito hospitalario, no es necesaria la aplicación de un PPE.
  - Se facilitarán materiales didácticos actualizados para orientar el debate sobre los riesgos de los retinoides orales antes de prescribir acitretina, alitretinoína e isotretinoína a mujeres en edad fértil.
  - En cuanto a los retinoides tópicos (adapaleno, alitretinoína, isotretinoína, tazaroteno y tretinoína), los datos disponibles indican que la absorción sistémica es insignificante tras la aplicación tópica y que es improbable que estos productos causen daños fetales. Sin embargo, por precaución, los retinoides tópicos están contraindicados en mujeres embarazadas y en mujeres que tengan previsto quedarse embarazadas.
  - Se han notificado raramente casos de depresión, ansiedad agravada por la depresión y alteraciones del estado de ánimo en pacientes tratados con retinoides orales. Los datos de la bibliografía científica publicada y los casos clínicos individuales son contradictorios, y muchos de los estudios publicados presentan una serie de limitaciones. Por este motivo, no ha sido posible identificar un aumento claro del riesgo de trastornos neuropsiquiátricos en las personas que toman retinoides orales en comparación con las que no los toman.
  - Sin embargo, dado que los propios trastornos cutáneos graves aumentan el riesgo de trastornos psiquiátricos, se incluirá una advertencia sobre este posible riesgo en la información sobre el producto para los retinoides orales.
  - Se deberá advertir a los pacientes que tomen retinoides orales de que pueden experimentar cambios del estado de ánimo o del comportamiento, y de que ellos y sus familias deben estar atentos a estos síntomas e informar a su médico en caso de que aparezcan.
  - Se deberá vigilar a los pacientes tratados con retinoides orales por si presentan signos y síntomas de depresión y, en caso necesario, se derivará al paciente para que reciba tratamiento adecuado. Se debe tener especial precaución en los pacientes con antecedentes de depresión.
  - En el caso de los retinoides de aplicación tópica (adapaleno, alitretinoína, isotretinoína, tazaroteno y tretinoína), la absorción sistémica es insignificante y es improbable que provoquen trastornos psiquiátricos.
  - A su debido tiempo, se dispondrá de más información a escala nacional a medida que se pongan en práctica las recomendaciones.

---

## Información adicional sobre el medicamento

Los retinoides son derivados de la vitamina A que se presentan en cápsulas que se toman por vía oral o en cremas y geles que se aplican en la piel. Los retinoides orales se utilizan para tratar diversas formas de acné grave, eccema grave de las manos que no responde al tratamiento con corticosteroides, formas graves de psoriasis y otras enfermedades cutáneas y determinados tipos de cáncer. Los retinoides aplicados en la piel se utilizan para tratar diversas enfermedades cutáneas, como el acné leve o moderado.

Los siguientes retinoides se han autorizado mediante procedimientos nacionales en varios Estados miembros de la UE y se han incluido en esta evaluación: acitretina, adapaleno, alitretinoína, isotretinoína, tazaroteno y tretinoína. La alitretinoína también se ha autorizado por el procedimiento centralizado con el nombre de Panretin para el tratamiento de las lesiones cutáneas en pacientes con SIDA y sarcoma de Kaposi (un tipo de cáncer de piel). El bexaroteno se ha autorizado por el procedimiento centralizado con el nombre de Targretin para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T (LCCT, un cáncer raro del tejido linfático).

## Información adicional sobre el procedimiento

La evaluación de los retinoides comenzó el 8 de julio de 2016 a instancias del Reino Unido, conforme al [artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE](#).

La evaluación fue realizada en primer lugar por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), el comité el responsable de evaluar los problemas de seguridad en los medicamentos de uso humano, que formuló una serie de recomendaciones. Las recomendaciones del PRAC se presentaron al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), responsable de todas las cuestiones relativas a los medicamentos de uso humano, que adoptó el dictamen de la Agencia.

El dictamen final del CHMP se remitió a la Comisión Europea, que procedió a su aprobación y adoptó una decisión jurídicamente vinculante para todos los Estados miembros de la UE el 21 de junio de 2018.