



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. června 2018  
EMA/261767/2018

## Aktualizovaná opatření pro prevenci početí během užívání retinoidů

Upozornění na možné riziko neuropsychiatrických onemocnění bude uvedeno i u perorálních retinoidů

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) dokončila přezkum léčivých přípravků obsahujících retinoidy a potvrdila, že je zapotřebí aktualizovat opatření pro prevenci početí. Do informací o předepisování perorálních retinoidů (užívaných ústy) bude navíc zahrnuto upozornění na možnost, že se mohou vyskytnout neuropsychiatrické poruchy (jako jsou deprese, úzkost a změny nálady).

Retinoidy zahrnují léčivé látky acitretin, adapalen, alitretinoin, bexaroten, isotretinoin, tazaroten a tretinoin. Užívají se ústy nebo se aplikují ve formě krémů nebo gelů v rámci léčby několika onemocnění postihujících především kůži, včetně závažného akné a psoriázy. Některé retinoidy se používají také k léčbě určitých forem nádorových onemocnění.

Přezkum potvrdil, že perorální retinoidy mohou poškodit plod v těle matky a že se nesmí používat během těhotenství. Ženy, které mohou otěhotnět, musí perorální retinoidy acitretin, alitretinoin a isotretinoin, které se používají k léčbě onemocnění postihujících především kůži, používat v souladu s podmínkami nového programu prevence početí.

Lokální retinoidy (retinoidy aplikované na kůži) se rovněž nesmějí používat během těhotenství ani u žen, které plánují otěhotnět.

Další informace jsou uvedeny níže.

Pokud jde o riziko neuropsychiatrických poruch, omezení dostupných údajů neumožnila jasně stanovit, zda bylo toto riziko způsobeno používáním retinoidů. Vzhledem k tomu, že pacienti se závažnými kožními onemocněními mohou být v důsledku povahy onemocnění náchylnější k rozvoji neuropsychiatrických poruch, budou informace o předepisování perorálních retinoidů nicméně aktualizovány tak, aby zahrnovaly upozornění na toto možné riziko. Dostupné údaje naznačují, že lokální retinoidy nepředstavují riziko rozvoje neuropsychiatrických nežádoucích účinků, a proto není nutné do informací o předepisování doplňovat další upozornění.

Přezkum retinoidů provedl Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) agentury EMA, který vyhodnotil dostupné údaje, včetně publikované literatury, hlášení o nežádoucích účincích podaných po uvedení přípravku na trh a dalších informací ze zasedání zúčastněných stran a písemně podaných zpráv.



Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury EMA nyní schválil doporučení výboru PRAC a přijal konečné stanovisko agentury. Stanovisko výboru CHMP bude postoupeno Evropské komisi, která vydá konečné právně závazné rozhodnutí platné v celé EU.

### Informace pro pacienty

- Léčivé přípravky obsahující retinoidy, které se používají především k léčbě onemocnění postihujících kůži, jako je závažné akné, jsou škodlivé pro plod v těle matky, pokud se užívají během těhotenství.
- Perorální retinoidy (retinoidy užívané ústy) se nesmí používat během těhotenství.
- Perorální retinoidy acitretin, alitretinoin a isotretinoin nesmějí užívat ani ženy, které mohou mít děti, pokud nedodrží podmínky speciálního programu prevence početí.
- Program prevence početí pro acitretin, alitretinoin a isotretinoin bude zahrnovat:
  - těhotenské testy před zahájením léčby, během ní a po jejím ukončení,
  - nutnost používat alespoň jednu účinnou metodu antikoncepce během léčby a po ní,
  - „formulář informovaného souhlasu“, který potvrzuje, že pacientům bylo poskytnuto příslušné doporučení,
  - „kartičku pro pacienta“, která uvádí, že přípravek se nesmí používat během těhotenství, včetně informací o těhotenských testech a nutnosti používat účinnou antikoncepci.
- Výše uvedené informace budou zahrnuty také do příbalové informace a na vnější obal bude doplněno zvýrazněné upozornění.
- U lokálních retinoidů (retinoidů aplikovaných na kůži) je poškození plodu v těle matky méně pravděpodobné. V rámci preventivního opatření se však nesmějí používat během těhotenství ani u žen, které plánují otěhotnět.
- U perorálních retinoidů může hrozit riziko rozvoje poruch, jako jsou deprese a úzkost. Do příbalové informace pro perorální retinoidy budou zahrnuta upozornění, jakož i známky a příznaky, na které by si pacienti a jejich rodiny měli dávat pozor (například změny nálady nebo chování).
- V případě jakýchkoli otázek by se pacienti měli obrátit na svého lékaře nebo lékárníka.

### Informace pro zdravotnické pracovníky

Ze závěru přehledu dostupných údajů o teratogenních účincích a neuropsychiatrických poruchách v souvislosti s léčivými přípravky obsahujícími retinoidy vyplývá potřeba posílit doporučení pro prevenci početí a zvýšit povědomí o možných neuropsychiatrických rizicích.

- Perorální retinoidy (acitretin, alitretinoin, bexaroten, isotretinoin a tretinoin) jsou vysoce teratogenní a nesmí se používat během těhotenství.
- Acitretin, alitretinoin a isotretinoin musí být u všech žen ve fertilním věku používány v souladu s podmínkami programu prevence početí. Patří mezi ně:
  - posouzení možnosti otěhotnění u každé ženy,
  - těhotenské testy před zahájením léčby, během léčby a po ní,
  - nutnost používat alespoň jednu účinnou metodu antikoncepce během léčby a po ní,

- „formulář informovaného souhlasu v souvislosti s rizikem“, který si mají pacienti spolu s předepisujícím lékařem přečíst a potvrdit, že jim bylo poskytnuto příslušné doporučení a že mu porozuměli.
- U bexarotenu a perorálního tretinoinu se má za to, že s ohledem na cílovou populaci a onkologickou indikaci podléhající odborné péči v nemocničním prostředí není dodržování programu prevence početí nutné.
- Budou poskytnuty aktualizované edukační materiály, které budou vodítkem pro diskusi o rizicích perorálních retinoidů před předepsáním acitretinu, alitretinoinu a isotretinoinu u žen ve fertilním věku.
- U lokálních retinoidů (adapalen, alitretinoin, isotretinoin, tazaroten a tretinoin) z dostupných údajů vyplývá, že systémová absorpce je po lokální aplikaci zanedbatelná a že tyto přípravky pravděpodobně nevedou k poškození plodu. U těhotných žen a žen, které plánují otěhotnět, jsou nicméně lokální retinoidy v rámci preventivního opatření kontraindikovány.
- Případy deprese, úzkosti zhoršené depresí a změn nálady jsou u pacientů užívajících perorální retinoidy hlášeny zřídka. Důkazy z publikované literatury a jednotlivé kazuistiky jsou protichůdné a mnoho publikovaných studií vykazuje řadu omezení. Na základě toho nebylo možné stanovit jasné zvýšení rizika neuropsychiatrických poruch u osob, které užívají perorální retinoidy, ve srovnání s těmi, které je neužívají.
- Vzhledem k tomu, že závažná kožní onemocnění sama o sobě zvyšují riziko psychiatrických poruch, je však upozornění na toto možné riziko zahrnuto do informací o přípravku pro perorální retinoidy.
- Pacienti, kteří užívají perorální retinoidy, by měli být informováni o tom, že se u nich mohou vyskytnout změny nálady a/nebo chování a že by jejich rodiny měly být na tuto skutečnost upozorněny a že je třeba se obrátit na lékaře, pokud dojde k jejich výskytu.
- Pacienti léčení perorálními retinoidy by měli být sledováni z hlediska výskytu známek a příznaků deprese a v případě potřeby je nutné jim poskytnout příslušnou léčbu. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s depresí v anamnéze.
- U lokálně aplikovaných retinoidů (adapalen, alitretinoin, isotretinoin, tazaroten a tretinoin) je systémová absorpce zanedbatelná a pravděpodobně nepovede k výskytu psychiatrických poruch.
- Další informace budou k dispozici později na vnitrostátní úrovni v návaznosti na zavedená doporučení.

---

## Další informace o léčivém přípravku

Retinoidy jsou deriváty vitamínu A, které jsou k dispozici ve formě tobolek užívaných ústy nebo ve formě krémů a gelů, které se aplikují na kůži. Retinoidy užívané ústy se používají k léčbě různých forem závažného akné, závažného ekzému na rukou, který nereaguje na léčbu kortikosteroidy, závažných forem psoriázy a dalších onemocnění kůže a určitých typů nádorových onemocnění. Retinoidy aplikované na kůži se používají k léčbě různých onemocnění kůže včetně mírného až středně závažného akné.

V řadě členských států EU byly na vnitrostátní úrovni registrovány tyto retinoidy zahrnuté v tomto přezkumu: acitretin, adapalen, alitretinoin, isotretinoin, tazaroten a tretinoin. Alitretinoin byl rovněž

schválen na základě centralizovaného postupu jako přípravek Panretin k léčbě kožních lézí u pacientů s AIDS a Kaposiho sarkomem (typ rakoviny kůže). Bexaroten byl schválen na základě centralizovaného postupu jako přípravek Targretin k léčbě kožního T-buněčného lymfomu (vzácného nádorového onemocnění lymfatické tkáně).

### **Další informace o přezkumu**

Přezkum léčivých přípravků obsahujících retinoidy byl zahájen dne 8. července 2016 na žádost Spojeného království podle [článku 31 směrnice 2001/83/ES](#).

Přezkum provedl nejprve Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC), což je výbor odpovědný za hodnocení otázek bezpečnosti u humánních léčivých přípravků, který vydal soubor doporučení. Doporučení výboru PRAC byla zaslána Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP), který má na starosti otázky týkající se humánních léčivých přípravků a který přijal v této věci stanovisko agentury.

Stanovisko výboru CHMP bylo postoupeno Evropské komisi, která dne 21. června 2018 vydala konečné právně závazné rozhodnutí platné ve všech členských státech EU.