



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 Ιουνίου 2018
EMA/261767/2018

Επικαιροποιημένα μέτρα για την πρόληψη εγκυμοσύνης κατά τη χρήση ρετινοειδών

Η προειδοποίηση για πιθανό κίνδυνο εμφάνισης νευροψυχιατρικών διαταραχών πρέπει να περιλαμβάνεται επίσης και για τα ρετινοειδή που λαμβάνονται από το στόμα

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ολοκλήρωσε την επανεξέταση των ρετινοειδών φαρμάκων και επιβεβαίωσε ότι απαιτείται επικαιροποίηση των μέτρων για την πρόληψη εγκυμοσύνης. Επιπλέον, μια προειδοποίηση σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης νευροψυχιατρικών διαταραχών (όπως κατάθλιψη, άγχος και αλλαγές διάθεσης) θα περιλαμβάνεται στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τα από του στόματος ρετινοειδή.

Τα ρετινοειδή περιέχουν τις δραστικές ουσίες ακιτρετίνη, αδαπαλένη, αλιτρετινοΐνη, βηξαροτένιο, ισοτρετινοΐνη, ταζαροτένη και τρετινοΐνη. Λαμβάνονται από το στόμα ή εφαρμόζονται ως κρέμα ή γέλη για τη θεραπεία ορισμένων παθήσεων που επηρεάζουν κυρίως το δέρμα, μεταξύ των οποίων η σοβαρής μορφής ακμή και η ψωρίαση. Μερικά ρετινοειδή χρησιμοποιούνται επίσης για τη θεραπεία ορισμένων μορφών καρκίνου.

Η επανεξέταση επιβεβαίωσε ότι τα από του στόματος ρετινοειδή μπορούν να βλάψουν το έμβρυο και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, τα από του στόματος ρετινοειδή ακιτρετίνη, αλιτρετινοΐνη και ισοτρετινοΐνη, τα οποία χορηγούνται για τη θεραπεία παθήσεων που επηρεάζουν κυρίως το δέρμα, πρέπει να χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τους όρους ενός νέου προγράμματος πρόληψης εγκυμοσύνης από γυναίκες ικανές για τεκνοποίηση.

Τα τοπικά ρετινοειδή (αυτά που εφαρμόζονται στο δέρμα) δεν πρέπει επίσης να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ούτε από γυναίκες που σχεδιάζουν να αποκτήσουν παιδί.

Περισσότερες πληροφορίες παρατίθενται στη συνέχεια.

Όσον αφορά τον κίνδυνο νευροψυχιατρικών διαταραχών, οι περιορισμοί των διαθέσιμων δεδομένων δεν επέτρεψαν να τεκμηριωθεί με σαφήνεια εάν ο εν λόγω κίνδυνος οφείλεται στη χρήση ρετινοειδών. Ωστόσο, δεδομένου ότι οι ασθενείς με σοβαρές δερματικές παθήσεις ενδέχεται να είναι πιο ευάλωτοι στις νευροψυχιατρικές διαταραχές εξαιτίας της φύσης της νόσου, οι πληροφορίες συνταγογράφησης για τα από του στόματος ρετινοειδή θα επικαιροποιηθούν ώστε να περιλαμβάνουν προειδοποίηση σχετικά με τον εν λόγω πιθανό κίνδυνο. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα τοπικά ρετινοειδή δεν ενέχουν κίνδυνο εμφάνισης νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών και, ως εκ τούτου, δεν απαιτούνται πρόσθετες προειδοποιήσεις στις πληροφορίες συνταγογράφησης.



Η επανεξέταση των ρετινοειδών διενεργήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA), η οποία αξιολόγησε τα διαθέσιμα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένης της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας, των αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την κυκλοφορία των φαρμάκων, των πρόσθετων πληροφοριών που συλλέχθηκαν από συνεδριάσεις των ενδιαφερόμενων φορέων και των γραπτών παρατηρήσεων.

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του EMA έχει εγκρίνει τις συστάσεις της PRAC και υιοθέτησε την οριστική γνώμη του Οργανισμού. Η γνώμη της CHMP θα αποσταλεί στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία θα εκδώσει οριστική νομικά δεσμευτική απόφαση που θα ισχύει σε ολόκληρη την ΕΕ.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Τα ρετινοειδή φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία παθήσεων που επηρεάζουν το δέρμα, όπως η σοβαρή μορφή ακμή, είναι επιβλαβή για το έμβρυο εάν λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Τα από του στόματος ρετινοειδή δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Επιπλέον, τα από του στόματος ρετινοειδή ακιτρετίνη, αλιτρετινοΐνη και ισοτρετινοΐνη δεν πρέπει να λαμβάνονται από γυναίκες ικανές για τεκνοποίηση, εκτός εάν πληρούνται οι όροι ενός ειδικού προγράμματος πρόληψης εγκυμοσύνης.
- Το πρόγραμμα πρόληψης εγκυμοσύνης για την ακιτρετίνη, την αλιτρετινοΐνη και την ισοτρετινοΐνη θα περιλαμβάνει:
 - τεστ εγκυμοσύνης πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη διακοπή της θεραπείας
 - απαραίτητη χρήση τουλάχιστον μίας αποτελεσματικής μεθόδου αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία
 - "έντυπο κατανόησης του κινδύνου" ως αποδεικτικό της παροχής κατάλληλων συμβουλών στους ασθενείς
 - "κάρτα υπενθύμισης ασθενούς" στην οποία δηλώνεται ότι το φάρμακο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, στην οποία περιλαμβάνονται και πληροφορίες σχετικά με την εξέταση εγκυμοσύνης και την ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης.
- Οι προαναφερόμενες πληροφορίες θα περιλαμβάνονται επίσης στο φύλλο οδηγιών χρήσης, ενώ στην εξωτερική συσκευασία θα προστεθεί μια προειδοποίηση εντός πλαισίου.
- Τα τοπικά ρετινοειδή (που εφαρμόζονται στο δέρμα) είναι λιγότερο πιθανόν να προξενήσουν βλάβη στο έμβρυο. Ωστόσο, ως προληπτικό μέτρο, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ούτε από γυναίκες που σχεδιάζουν να αποκτήσουν παιδί.
- Με τα από του στόματος ρετινοειδή ενδέχεται να υπάρχει κίνδυνος διαταραχών όπως κατάθλιψη και άγχος. Στο φύλλο οδηγιών χρήσης των από του στόματος ρετινοειδών θα περιλαμβάνονται προειδοποιήσεις, καθώς και τα σημεία και τα συμπτώματα τα οποία πρέπει να παρακολουθούν οι ασθενείς και οι οικογένειές τους (όπως αλλαγές στη διάθεση ή τη συμπεριφορά).
- Για τυχόν απορίες, οι ασθενείς πρέπει να απευθύνονται στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό τους.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες υγείας

Από την επανεξέταση των διαθέσιμων δεδομένων για την τερατογένεση και τις νευροψυχιατρικές διαταραχές με τα ρετινοειδή φάρμακα προέκυψε ότι υπάρχει ανάγκη ενίσχυσης των συστάσεων για την πρόληψη εγκυμοσύνης και της ευαισθητοποίησης σχετικά με τους πιθανούς νευροψυχιατρικούς κινδύνους.

- Τα από του στόματος ρετινοειδή (ακιτρετίνη, αλιτρετινοΐνη, βηξαροτένιο, ισοτρετινοΐνη και τρετινοΐνη) έχουν αυξημένη τερατογόνο δράση και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Η ακιτρετίνη, η αλιτρετινοΐνη και η ισοτρετινοΐνη πρέπει να χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τους όρους ενός προγράμματος πρόληψης εγκυμοσύνης (ΠΠΕ) για όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Σε αυτές περιλαμβάνονται:
 - αξιολόγηση της πιθανότητας κάθε γυναίκας να μείνει έγκυος
 - τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά τη θεραπεία
 - απαραίτητη επιλογή τουλάχιστον μίας αποτελεσματικής μεθόδου αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία
 - "έντυπο κατανόησης κινδύνου" για τους ασθενείς και τους συνταγογράφους το οποίο θα μελετήσουν για να ενημερωθούν και να επιβεβαιώσουν ότι δόθηκαν και κατανοήθηκαν οι κατάλληλες συμβουλές.
- Λαμβάνοντας υπόψη τον πληθυσμό-στόχο και μια ογκολογική ένδειξη για την οποία απαιτείται ειδική περίθαλψη εντός νοσοκομειακού περιβάλλοντος, κρίνεται ότι για το βηξαροτένιο και την από του στόματος τρετινοΐνη δεν είναι απαραίτητη η εφαρμογή ΠΠΕ.
- Πριν από τη συνταγογράφηση της ακιτρετίνης, της αλιτρετινοΐνης και της ισοτρετινοΐνης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, θα διανέμεται επικαιροποιημένο εκπαιδευτικό υλικό ως βάση της συζήτησης σχετικά με τους κινδύνους για τα από του στόματος ρετινοειδή.
- Για τα τοπικά ρετινοειδή (αδαπαλένη, αλιτρετινοΐνη, ισοτρετινοΐνη, ταζαροτένη και τρετινοΐνη), από τα διαθέσιμα δεδομένα προκύπτει ότι η συστηματική απορρόφηση είναι αμελητέα μετά από τοπική εφαρμογή και ότι τα εν λόγω προϊόντα είναι απίθανο να προκαλέσουν βλάβη στο έμβρυο. Ωστόσο, ως προληπτικό μέτρο, τα τοπικά ρετινοειδή αντενδείκνυνται σε έγκυες γυναίκες και σε γυναίκες που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες.
- Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά κατάθλιψης, άγχους που επιδεινώνεται λόγω κατάθλιψης και εναλλαγών της διάθεσης σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος ρετινοειδή. Τα αποδεικτικά στοιχεία από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και τις μεμονωμένες αναφορές περιστατικών είναι αντικρουόμενα, ενώ πολλές δημοσιευμένες μελέτες παρουσιάζουν διάφορους περιορισμούς. Υπό αυτό το πρίσμα, δεν κατέστη δυνατόν να προσδιοριστεί σαφής αύξηση του κινδύνου εμφάνισης νευροψυχιατρικών διαταραχών σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος ρετινοειδή σε σύγκριση με αυτούς που δεν λαμβάνουν.
- Ωστόσο, δεδομένου ότι οι σοβαρές δερματικές διαταραχές αυξάνουν αφεαυτές τον κίνδυνο εμφάνισης νευροψυχιατρικών διαταραχών, μια προειδοποίηση σχετικά με αυτόν τον πιθανό κίνδυνο θα περιλαμβάνεται στις πληροφορίες προϊόντος για τα από του στόματος ρετινοειδή.

- Οι ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος ρετινοειδή πρέπει να ενημερώνονται ότι ενδέχεται να εμφανίσουν αλλαγές στη διάθεση ή/και τη συμπεριφορά τους και ότι αυτοί και οι οικογένειές τους πρέπει να είναι σε εγρήγορση και να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους εάν συμβεί κάτι τέτοιο.
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος ρετινοειδή πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα κατάθλιψης και, εάν συντρέξει ανάγκη, να παραπέμπονται για κατάλληλη θεραπεία. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης.
- Για τα τοπικά ρετινοειδή (αδαπαλένη, αλιτρετινοΐνη, ισοτρετινοΐνη, ταζαροτένη και τρετινοΐνη), η συστηματική απορρόφηση είναι αμελητέα και είναι απίθανο να προκαλέσουν ψυχιατρικές διαταραχές.
- Περισσότερες πληροφορίες θα είναι διαθέσιμες σε εθνικό επίπεδο εν ευθέτω χρόνω καθώς θα εφαρμόζονται οι συστάσεις.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Τα ρετινοειδή είναι παράγωγα της βιταμίνης Α, τα οποία διατίθενται υπό μορφή καψακίου για από του στόματος χρήση ή κρέμας και γέλης για εφαρμογή στο δέρμα. Τα ρετινοειδή που λαμβάνονται από το στόμα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διάφορων μορφών σοβαρής ακμής, σοβαρού εκζέματος στα χέρια που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, σοβαρών μορφών ψωρίασης και άλλων δερματικών παθήσεων, καθώς και ορισμένων τύπων καρκίνου. Τα ρετινοειδή που εφαρμόζονται στο δέρμα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διάφορων δερματικών παθήσεων, μεταξύ άλλων της ήπιας έως μέτριας ακμής.

Τα ρετινοειδή που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικής διαδικασίας σε αρκετά κράτη μέλη της ΕΕ και καλύπτονται από την παρούσα επανεξέταση είναι τα ακόλουθα: ακιτρετίνη, αδαπαλένη, αλιτρετινοΐνη, ισοτρετινοΐνη, ταζαροτένη και τρετινοΐνη. Η αλιτρετινοΐνη έχει επίσης λάβει άδεια κυκλοφορίας στο πλαίσιο κεντρικής διαδικασίας ως Panretin για τη θεραπεία των δερματικών βλαβών σε ασθενείς με σάρκωμα Καπόζι (μια μορφή καρκίνου του δέρματος) οι οποίοι πάσχουν από AIDS. Το βηξαροτένιο έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στο πλαίσιο κεντρικής διαδικασίας ως Targretin για τη θεραπεία του δερματικού λεμφώματος T-λεμφοκυττάρων (CTCL, σπάνιος καρκίνος του λεμφικού ιστού).

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Η διαδικασία επανεξέτασης των ρετινοειδών φαρμάκων κινήθηκε στις 8 Ιουλίου 2016 κατόπιν αιτήματος του Ηνωμένου Βασιλείου, σύμφωνα με το [άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ](#).

Η επανεξέταση διενεργήθηκε αρχικά από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), η οποία είναι αρμόδια για την αξιολόγηση των ζητημάτων ασφάλειας για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση και διατύπωσε σύνολο συστάσεων. Οι συστάσεις της PRAC απεστάλησαν στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), η οποία είναι αρμόδια για κάθε ζήτημα που αφορά φάρμακα για ανθρώπινη χρήση και η οποία ενέκρινε τη γνώμη του Οργανισμού.

Η γνώμη της CHMP διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εξέδωσε οριστική νομικά δεσμευτική απόφαση στις 21/06/2018 που θα ισχύει σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.