



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. lipanj 2018.
EMA/261767/2018

Ažurirane mjere za sprečavanje trudnoće tijekom primjene retinoida

Upozorenje o mogućem riziku od razvoja neuropsihijatrijskih poremećaja potrebno je dodati i za oralne retinoide

Europska agencija za lijekove (EMA) dovršila je ocjenjivanje lijekova iz skupine retinoida i potvrdila da je potrebno ažuriranje postojećih mjera za sprečavanje trudnoće. Osim toga, u informacije o propisivanju oralnih retinoida (koji se uzimaju kroz usta) uvrstit će se upozorenje o neuropsihijatrijskim poremećajima do kojih može doći (kao što su depresija, anksioznost i promjene raspoloženja).

U retinoide se ubrajaju djelatne tvari acitretin, adapalen, alitretinoin, beksaroten, izotretinoin, tazaroten i tretinoin. Uzimaju se kroz usta ili se u obliku kreme ili gela nanose za liječenje nekoliko stanja koja uglavnom zahvaćaju kožu, uključujući teške akne i psorijazu. Neki se retinoidi primjenjuju i za liječenje određenih oblika raka.

Ocjenjivanjem je potvrđeno da oralni retinoidi mogu naštetiti nerođenom djetetu te se ne smiju primjenjivati tijekom trudnoće. Osim toga, oralne retinoide acitretin, alitretinoin i izotretinoin, koji se primjenjuju za liječenje stanja koja uglavnom zahvaćaju kožu, žene u reproduktivnoj dobi moraju primjenjivati u skladu s novim programom sprečavanja trudnoće.

Topikalni retinoidi (koji se nanose na kožu) također se ne smiju primjenjivati tijekom trudnoće, kao ni u žena koje planiraju trudnoću.

Više informacija dostupno je u nastavku.

U pogledu rizika od razvoja neuropsihijatrijskih poremećaja, zbog ograničenja dostupnih podataka nije se moglo jasno utvrditi je li taj rizik prouzročila primjena retinoida. Međutim, s obzirom na to da bi bolesnici s teškim kožnim oboljenjima mogli zbog prirode te bolesti biti podložniji neuropsihijatrijskim poremećajima, informacije o propisivanju oralnih retinoida ažurirat će se kako bi se uvrstilo upozorenje o tom mogućem riziku. Dostupni podatci upućuju na to da pri primjeni topikalnih retinoida ne postoji rizik od neuropsihijatrijskih nuspojava te stoga u informacije o propisivanju ne treba uvrstiti dodatna upozorenja.

Ocjenjivanje retinoida proveo je Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) EMA-e, koji je procijenio dostupne podatke, uključujući objavljenu literaturu, izvješća o nuspojavama nakon stavljanja lijeka u promet i dodatne informacije prikupljene na sastancima interesnih skupina i iz pismenih podnesaka.



Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) EMA-e prihvatio je preporuke PRAC-a i usvojio konačno mišljenje Agencije. Mišljenje CHMP-a proslijedit će se Europskoj komisiji, koja će donijeti konačnu pravno obvezujuću odluku važeću na cijelom području EU-a.

Informacije za bolesnike

- Lijekovi iz skupine retinoida, koji se uglavnom primjenjuju za liječenje stanja koja zahvaćaju kožu, kao što su teške akne, štetni su za nerođeno dijete ako se uzimaju tijekom trudnoće.
- Oralni retinoidi (koji se uzimaju kroz usta) ne smiju se primjenjivati tijekom trudnoće.
- Osim toga, žene u reproduktivnoj dobi ne smiju uzimati oralne retinoide acitretin, alitretinoin i izotretinoin ako nisu zadovoljeni uvjeti posebnog programa sprečavanja trudnoće.
- Program sprečavanja trudnoće za acitretin, alitretinoin i izotretinoin obuhvaća:
 - provođenje testa na trudnoću prije početka liječenja, tijekom i nakon prekida liječenja;
 - korištenje barem jedne učinkovite metode kontracepcije tijekom i nakon liječenja;
 - popunjavanje „obrasca potvrde“ kojim se potvrđuje da su bolesnice dobile odgovarajuće savjete;
 - dijeljenje „kartice s podsjetnikom za bolesnike“ u kojoj se navodi da se lijek ne smije uzimati tijekom trudnoće te informacije da je potrebno provoditi test na trudnoću i koristiti učinkovitu kontracepciju.
- Prethodno navedene informacije uvrstit će se i u uputu o lijeku koja se nalazi u pakiranju, a na vanjsko pakiranje dodat će se uokvireno upozorenje.
- Za topikalne retinoide (koji se primjenjuju na kožu) postoji manja vjerojatnost štetnog djelovanja na nerođeno dijete. Međutim, kao mjera opreza, ne smiju se primjenjivati tijekom trudnoće i u žena koje planiraju trudnoću.
- Pri primjeni oralnih retinoida postoji mogući rizik od razvoja poremećaja kao što su depresija i anksioznost. U uputu o lijeku oralnih retinoida dodat će se upozorenja i informacije o znakovima i simptomima na koje bolesnici i članovi njihove obitelji moraju obratiti pozornost (kao što su promjene u raspoloženju ili ponašanju).
- Bolesnici se za sva pitanja trebaju obratiti svojem liječniku ili ljekarniku.

Informacije za zdravstvene radnike

Ocjenjivanjem dostupnih podataka o teratogenosti i neuropsihijatrijskim poremećajima pri liječenju lijekovima iz skupine retinoida zaključeno je da je potrebno pojačati preporuke za sprečavanje trudnoće te podići razinu osviještenosti o mogućim neuropsihijatrijskim rizicima.

- Oralni retinoidi (acitretin, alitretinoin, beksaroten, izotretinoin i tretinoin) vrlo su teratogeni i ne smiju se primjenjivati tijekom trudnoće.
- Acitretin, alitretinoin i izotretinoin moraju se primjenjivati u skladu s uvjetima programa sprečavanja trudnoće u svih žena u reproduktivnoj dobi. Ti uvjeti obuhvaćaju:
 - procjenu reproduktivnog potencijala svake žene;
 - provođenje testa na trudnoću prije početka liječenja, tijekom i nakon liječenja;

- korištenje barem jedne učinkovite metode kontracepcije tijekom i nakon liječenja;
- popunjavanje „obrasca potvrde o upoznatosti s rizikom” koji bolesnice i liječnici koji propisuju lijek trebaju pregledati i potvrditi da su bolesnice dobile odgovarajuće savjete i da su ih razumjele.
- Smatra se da za beksaroten i tretinoin koji se primjenjuje kroz usta nije potrebna provedba programa sprečavanja trudnoće s obzirom na ciljnu populaciju i onkološku indikaciju podložnu specijalističkoj obradi u bolničkim uvjetima.
- Osigurat će se ažurirani edukacijski materijali kako bi se na taj način olakšao razgovor o rizicima primjene oralnih retinoida prije propisivanja acitretina, alitretinoina i izotretinoina ženama u reproduktivnoj dobi.
- Dostupni podatci za topikalne retinoide (adapalen, alitretinoin, izotretinoin, tazaroten i tretinoin) pokazuju kako je sustavna apsorpcija nakon topikalne primjene zanemariva te kako nije vjerojatno da ti lijekovi prouzrokuju štetne učinke na fetus. Međutim, kao mjera opreza, primjena topikalnih retinoida kontraindicirana je u trudnica i u žena koje planiraju trudnoću.
- U bolesnika koji su uzimali oralne retinoide prijavljeni su rijetki slučajevi depresije, depresijom pogoršane anksioznosti i promjena raspoloženja. Dokazi iz objavljene literature i individualnih slučajeva proturječni su, a mnoga objavljena ispitivanja imaju brojna ograničenja. Slijedom toga, nije moguće utvrditi jasno povišenje rizika od razvoja neuropsihijatrijskih poremećaja u bolesnika koji uzimaju oralne retinoide u usporedbi s onima koji ih ne uzimaju.
- Međutim, s obzirom na to da sami teški kožni poremećaji utječu na povećanje rizika od razvoja psihijatrijskih poremećaja, upozorenje o tom mogućem riziku bit će uvršteno u informacije o lijeku za oralne retinoide.
- Bolesnike koji uzimaju oralne retinoide potrebno je upozoriti da mogu imati promjene raspoloženja i/ili ponašanja te da oni i njihove obitelji trebaju biti svjesni tog rizika i obavijestiti svojeg liječnika o pojavi takvih promjena.
- Bolesnike koji se liječe oralnim retinoidima potrebno je nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi depresije te ih prema potrebi uputiti na odgovarajuće liječenje. Posebnu pozornost treba posvetiti bolesnicima s anamnezom depresije.
- U slučaju retinoida koji se primjenjuju topikalno (adapalen, alitretinoin, izotretinoin, tazaroten i tretinoin) sustavna je apsorpcija zanemariva i nije vjerojatno da će rezultirati psihijatrijskim poremećajima.
- Dodatne informacije bit će pravodobno dostupne na nacionalnoj razini u postupku provedbe preporuka.

Više o lijeku

Retinoidi su derivati vitamina A dostupni u obliku kapsula za uzimanje kroz usta ili u obliku kreme i gela za nanošenje na kožu. Retinoidi koji se uzimaju kroz usta primjenjuju se u liječenju različitih oblika teških akni, teškog ekcema ruku koji ne reagira na liječenje kortikosteroidima, teških oblika psorijaze i drugih kožnih stanja te određenih vrsta raka. Retinoidi koji se primjenjuju na kožu koriste se u liječenju različitih kožnih stanja, uključujući blage do umjereno izražene akne.

Sljedeći retinoidi odobreni su na nacionalnoj razini u većem broju država članica EU-a te su obuhvaćeni ovim postupkom: acitretin, adapalen, alitretinoin, izotretinoin, tazaroten i tretinoin. Alitretinoin je također odobren centraliziranim postupkom kao lijek Panretin za liječenje kožnih lezija u bolesnika s Kaposijevim sarkomom (vrsta raka koji zahvaća kožu) povezanim s AIDS-om. Beksaroten je odobren centraliziranim postupkom kao lijek Targretin za liječenje kožnog T-staničnog limfoma (CTCL, rijetka vrsta raka limfnog tkiva).

Više o postupku

Ocjenjivanje lijekova iz skupine retinoida počelo je 8. srpnja 2016. na zahtjev Ujedinjene Kraljevine, u skladu s [člankom 31. Direktive 2001/83/EZ](#).

Ocjenjivanje je prvotno proveo Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC), odgovoran za ocjenu sigurnosnih pitanja koja se odnose na lijekove za liječenje ljudi, koji je donio niz preporuka. Preporuke PRAC-a poslane su Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP), odgovornom za pitanja koja se odnose na lijekove za humanu uporabu, koji je usvojio mišljenje Agencije.

Mišljenje CHMP-a prosljeđeno je Europskoj komisiji koja je 21. lipnja 2018. donijela konačnu, pravno obvezujuću odluku koja se primjenjuje u svim državama članicama EU-a.