



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 Giugno 2018  
EMA/261767/2018

## Misure aggiornate per la prevenzione della gravidanza durante l'uso di retinoidi

Avvertenze sul possibile rischio di disturbi neuropsichiatrici da includere anche per i retinoidi orali

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha concluso il riesame dei medicinali retinoidi e ha confermato la necessità di aggiornare le misure di prevenzione della gravidanza. Inoltre, un'avvertenza sulla possibilità che si verifichino disturbi neuropsichiatrici (quali depressione, ansia e cambiamenti di umore) sarà inclusa nelle informazioni sulla prescrizione di retinoidi orali (quelli assunti per bocca).

I retinoidi comprendono i principi attivi acitretina, adapaleno, alitretinoina, bexarotene, isotretinoina, tazarotene e tretinoina. Vengono assunti per bocca o applicati come creme o gel per il trattamento di diverse condizioni che colpiscono principalmente la cute, tra cui acne grave e psoriasi. Alcuni retinoidi vengono anche usati per il trattamento di determinati tipi di cancro.

Il riesame ha confermato che i retinoidi orali possono danneggiare il feto e non devono essere usati durante la gravidanza. Inoltre, i retinoidi orali acitretina, alitretinoina e isotretinoina, usati per il trattamento di condizioni che colpiscono principalmente la cute, devono essere usati da donne in età fertile in conformità con le condizioni di un nuovo programma di prevenzione della gravidanza.

Neanche i retinoidi topici (quelli applicati sulla cute) devono essere usati durante la gravidanza e dalle donne che la stanno pianificando.

Maggiori informazioni sono disponibili qui di seguito.

Per quanto riguarda il rischio di disturbi neuropsichiatrici, i limiti dei dati disponibili non hanno permesso di stabilire chiaramente se tale rischio fosse dovuto all'uso di retinoidi. Tuttavia, considerando che i pazienti con gravi condizioni cutanee possono essere più vulnerabili ai disturbi neuropsichiatrici a causa della natura della malattia, le informazioni sulla prescrizione di retinoidi orali saranno aggiornate per includere un'avvertenza su questo possibile rischio. I dati disponibili suggeriscono che i retinoidi topici non comportano un rischio di effetti indesiderati neuropsichiatrici e pertanto non è necessario aggiungere ulteriori avvertenze alle informazioni sulla prescrizione.

Il riesame dei retinoidi è stato effettuato dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA, che ha valutato i dati disponibili, tra cui la letteratura pubblicata, le segnalazioni successive all'immissione in commercio sugli effetti indesiderati e le informazioni aggiuntive raccolte durante le riunioni dei portatori di interesse e le osservazioni scritte.



Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha ora avallato le raccomandazioni del PRAC e ha adottato il parere definitivo dell'Agenzia. Il parere del CHMP sarà inviato alla Commissione europea, la quale prenderà una decisione definitiva e giuridicamente vincolante, valida in tutta l'UE.

### **Informazioni per i pazienti**

- I medicinali retinoidi, usati principalmente per il trattamento di condizioni che colpiscono la cute come l'acne grave, sono nocivi per il feto se assunti durante la gravidanza.
- I retinoidi orali (assunti per bocca) non devono essere usati durante la gravidanza.
- Inoltre, i retinoidi orali quali acitretina, alitretinoina e isotretinoina non devono essere assunti dalle donne in età fertile a meno che non siano soddisfatte le condizioni di un programma speciale di prevenzione della gravidanza.
- Il programma di prevenzione della gravidanza per acitretina, alitretinoina e isotretinoina comprenderà:
  - test di gravidanza prima, durante e dopo l'interruzione del trattamento;
  - la necessità di utilizzare almeno un metodo contraccettivo efficace durante e dopo il trattamento;
  - un "modulo di ricezione" a conferma che ai pazienti sono stati forniti consigli adeguati;
  - una "scheda promemoria per il paziente" attestante che il medicinale non deve essere usato durante la gravidanza, comprese le informazioni sui test di gravidanza e sulla necessità di utilizzare una contraccezione efficace.
- Le informazioni di cui sopra saranno riportate anche nel foglio illustrativo e un'avvertenza contenuta in un riquadro sarà apposta sull'imballaggio esterno.
- I retinoidi topici (applicati sulla cute) hanno minori probabilità di causare danni al feto. Tuttavia, a titolo precauzionale, non devono essere usati durante la gravidanza né dalle donne che la stanno pianificando.
- Nel caso dei retinoidi orali, potrebbe sussistere il rischio di disturbi quali depressione e ansia. Le avvertenze saranno incluse nel foglio illustrativo dei retinoidi orali, così come i segni e i sintomi che i pazienti e le loro famiglie devono tenere in considerazione (come cambiamenti di umore o di comportamento).
- I pazienti che desiderano avere chiarimenti devono rivolgersi al medico o al farmacista.

### **Informazioni per gli operatori sanitari**

Un riesame dei dati disponibili sulla teratogenicità e sui disturbi neuropsichiatrici dei medicinali retinoidi ha concluso che è necessario rafforzare le raccomandazioni per la prevenzione della gravidanza e sensibilizzare sui possibili rischi neuropsichiatrici.

- I retinoidi orali (acitretina, alitretinoina, bexarotene, isotretinoina e tretinoina) sono altamente teratogeni e non devono essere usati durante la gravidanza.
- Acitretina, alitretinoina e isotretinoina devono essere usate conformemente alle condizioni di un programma di prevenzione della gravidanza per tutte le donne in età fertile. Queste comprendono:
  - una valutazione della possibilità per ogni donna di iniziare una gravidanza;

- test di gravidanza prima, durante e dopo il trattamento;
  - la necessità di almeno un metodo contraccettivo efficace durante e dopo il trattamento;
  - un “modulo di informativa sui rischi” per i pazienti e i medici prescrittori per controllare e confermare che siano stati forniti e compresi i consigli appropriati.
- Per bexarotene e tretinoina orale si ritiene che, alla luce della popolazione target e di un’indicazione oncologica soggetta a cure specialistiche in ambito ospedaliero, l’attuazione di un programma di prevenzione della gravidanza non sia necessaria.
  - Verrà fornito materiale informativo aggiornato al fine di orientare la discussione sui rischi dei retinoidi orali prima di prescrivere acitretina, alitretinoina e isotretinoina alle donne in età fertile.
  - Per i retinoidi topici (adapaleno, alitretinoina, isotretinoina, tazarotene e tretinoina), i dati disponibili mostrano che l’assorbimento sistemico è trascurabile in seguito all’applicazione topica e che è improbabile che questi medicinali causino danni al feto. Tuttavia, a titolo precauzionale, i retinoidi topici sono controindicati nelle donne in gravidanza e nelle donne che la stanno pianificando.
  - Raramente sono stati segnalati casi di depressione, ansia aggravata da depressione e alterazione dell’umore nei pazienti che assumevano retinoidi orali. Le prove contenute nella letteratura pubblicata e le relazioni sui singoli casi non sono univoche e molti studi pubblicati presentano una serie di limiti. Alla luce di quanto precede, non è stato possibile individuare un netto aumento del rischio di disturbi neuropsichiatrici nelle persone che assumono retinoidi orali rispetto a quelle che non lo fanno.
  - Tuttavia, poiché i disturbi cutanei gravi aumentano di per sé il rischio di disturbi psichiatrici, nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) relative ai retinoidi orali è stata inserita un’avvertenza su questo possibile rischio.
  - I pazienti che assumono retinoidi orali devono essere informati che possono manifestare cambiamenti nel loro umore e/o comportamento e che loro e le rispettive famiglie devono prestare attenzione al riguardo e rivolgersi al medico se ciò dovesse accadere.
  - I pazienti trattati con retinoidi orali devono essere monitorati per individuare segni e sintomi di depressione e, se necessario, indirizzati a un trattamento appropriato. È necessario prestare particolare attenzione ai pazienti con anamnesi di depressione.
  - Per i retinoidi applicati topicamente (adapaleno, alitretinoina, isotretinoina, tazarotene e tretinoina), l’assorbimento sistemico è trascurabile e difficilmente causa disturbi psichiatrici.
  - Ulteriori informazioni saranno disponibili a livello nazionale a tempo debito, man mano che le raccomandazioni saranno attuate.

---

## Ulteriori informazioni sul medicinale

I retinoidi sono derivati della vitamina A, disponibili in capsule da assumere per bocca o in creme e gel da applicare sulla cute. I retinoidi assunti per bocca sono usati per il trattamento di varie forme di acne grave, di eczema grave della mano che non risponde al trattamento con i corticosteroidi, di forme gravi

di psoriasi e di altre condizioni cutanee e di talune forme di cancro. I retinoidi applicati alla cute vengono usati per il trattamento di varie condizioni cutanee tra cui l'acne da lieve a moderata.

I seguenti retinoidi sono stati autorizzati a livello nazionale in numerosi Stati membri dell'UE e sono oggetto del presente riesame: acitretina, adapaleno, alitretinoina, isotretinoina, tazarotene e tretinoina. Alitretinoina è stato anche autorizzato con procedura centralizzata con il nome di Panretin per il trattamento delle lesioni cutanee nei pazienti affetti da AIDS con sarcoma di Kaposi (una tipologia di tumore della cute). Bexarotene è stato autorizzato con procedura centralizzata con il nome di Targretin per il trattamento del linfoma cutaneo a cellule T (un tumore raro del tessuto linfatico).

### **Maggiori informazioni sulla procedura**

Il riesame relativo ai medicinali retinoidi è stato avviato l'8 luglio 2016 su richiesta del Regno Unito, ai sensi dell'[articolo 31 della direttiva 2001/83/CE](#).

Il riesame è stato effettuato innanzitutto dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione delle questioni di sicurezza per i medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC sono state inviate al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile delle questioni concernenti i medicinali per uso umano, che ha adottato il parere dell'Agenzia.

Il parere del CHMP è stato trasmesso alla Commissione europea, che ha pubblicato una decisione finale, giuridicamente vincolante, applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE in data 21/06/2018.