



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 czerwca 2018 r.
EMA/261767/2018

Zaktualizowane środki zapobiegania ciąży podczas stosowania retinoidów

Dołączenie ostrzeżenia o możliwym ryzyku zaburzeń neuropsychiatrycznych dla doustnie podawanych retinoidów

Europejska Agencja Leków (EMA) zakończyła ponowną ocenę leków zawierających retinoidy i potwierdziła, że konieczna jest aktualizacja środków zapobiegania ciąży. Ponadto w drukach informacyjnych dla doustnie podawanych retinoidów zostanie umieszczone ostrzeżenie o możliwym ryzyku zaburzeń neuropsychiatrycznych (takich jak depresja, lęk i wahania nastroju).

Retinoidy obejmują substancje czynne acytretynę, adapalen, alitretynoinę, beksaroten, izotretynoinę, tazaroten i tretynoinę. Są one przyjmowane doustnie bądź stosowane w postaci kremów lub żeli, głównie w leczeniu różnych schorzeń skóry, w tym ciężkich postaci trądziku i łuszczycy. Niektóre retinoidy są również stosowane w leczeniu pewnych postaci nowotworów złośliwych.

W wyniku ponownej oceny potwierdzono, że retinoidy podawane doustnie mogą uszkodzić nienarodzone dziecko i nie wolno ich stosować w okresie ciąży. Ponadto kobiety zdolne do posiadania potomstwa muszą stosować retinoidy podawane doustnie (acytretynę, alitretynoinę i izotretynoinę), służące głównie do leczenia schorzeń skóry, zgodnie z warunkami nowego programu zapobiegania ciąży.

Retinoidy stosowane miejscowo (na skórę) również nie mogą być stosowane przez kobiety w ciąży i planujące zajście w ciążę.

Więcej informacji można znaleźć poniżej.

Odnosnie do ryzyka występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych, ograniczenia dostępnych danych uniemożliwiają wyraźne ustalenie, czy ryzyko to wynika z zastosowania retinoidów. Jednak wobec faktu, że pacjenci z ciężkimi schorzeniami skóry mogą być bardziej podatni na zaburzenia neuropsychiatryczne z uwagi na charakter choroby, druki informacyjne dla retinoidów podawanych doustnie zostaną zaktualizowane o ostrzeżenie dotyczące tego możliwego ryzyka. Dostępne dane wskazują, że retinoidy stosowane miejscowo nie powodują ryzyka zaburzeń neuropsychiatrycznych, a zatem nie jest konieczne wprowadzanie dodatkowych ostrzeżeń do druków informacyjnych.

Ponownej oceny retinoidów dokonał Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) działający w ramach EMA, który ocenił dostępne dane, w tym opublikowaną literaturę, zgłoszenia działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu oraz dodatkowe



informacje zgromadzone podczas spotkań z zainteresowanymi stronami i uzyskane z pisemnych zgłoszeń.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) działający w ramach EMA zaaprobował obecnie zalecenia PRAC i przyjął ostateczną opinię Agencji. Opinia CHMP zostanie przesłana do Komisji Europejskiej, która wyda ostateczną, prawnie wiążącą decyzję, ważną w całej UE.

Informacje dla pacjentów

- Leki zawierające retinoidy, stosowane głównie w leczeniu schorzeń skóry takich jak ciężka postać trądziku, są szkodliwe dla nienarodzonego dziecka w przypadku ich stosowania w okresie ciąży.
- W okresie ciąży nie wolno przyjmować retinoidów podawanych doustnie.
- Ponadto kobiety zdolne do posiadania potomstwa nie mogą stosować retinoidów podawanych doustnie (acytretyna, alitretynoina i izotretynoina), jeżeli nie zostaną spełnione warunki specjalnego programu zapobiegania ciąży.
- Program zapobiegania ciąży dla acytretyny, alitretynoiny i izotretynoiny będzie obejmował:
 - wykonywanie testów ciążowych przed leczeniem, w jego trakcie i po jego zakończeniu;
 - konieczność stosowania co najmniej jednej skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i po jego zakończeniu;
 - „formularz potwierdzenia” potwierdzający udzielenie pacjentce odpowiednich porad;
 - „kartę przypominającą dla pacjentki” z informacją, że leku nie wolno stosować w okresie ciąży oraz informacjami o wykonywaniu testów ciążowych i konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji.
- Powyższe informacje będą się także znajdowały w ulotce dla pacjenta, a na opakowaniu zewnętrznym umieszczone zostanie ostrzeżenie w ramce.
- W przypadku retinoidów stosowanych miejscowo (na skórę) prawdopodobieństwo szkodliwego wpływu na nienarodzone dziecko jest mniejsze. W ramach środków ostrożności nie mogą one jednak być stosowane przez kobiety w ciąży i planujące zajście w ciążę.
- W przypadku retinoidów podawanych doustnie może występować ryzyko zaburzeń takich jak depresja i lęk. Ostrzeżenia zostaną umieszczone w ulotce dla pacjenta dotyczącej retinoidów podawanych doustnie; ulotka będzie także zawierała informacje na temat objawów przedmiotowych i podmiotowych, na które powinni zwrócić uwagę pacjenci i ich rodziny (takich jak wahania nastroju lub zmiany zachowania).
- W przypadku pytań pacjenci powinni porozmawiać ze swoim lekarzem lub farmaceutą.

Informacje dla personelu medycznego

W wyniku przeglądu dostępnych danych dotyczących działania teratogennego i zaburzeń neuropsychiatrycznych związanych z lekami zawierającymi retinoidy stwierdzono, że konieczne jest zaostrożenie zaleceń dotyczących zapobiegania ciąży oraz zwiększenie świadomości na temat możliwego ryzyka zaburzeń neuropsychiatrycznych.

- Retinoidy podawane doustnie (acytretyna, alitretynoina, beksaroten, izotretynoina i tretynoina) są silnie teratogenne i nie wolno ich stosować w okresie ciąży.

- U wszystkich kobiet zdolnych do posiadania potomstwa acytretyna, alitretynoina i izotretynoina muszą być stosowane zgodnie z warunkami programu zapobiegania ciąży. Obejmują one:
 - ocenę zdolności danej kobiety do zajścia w ciążę;
 - wykonywanie testów ciążowych przed leczeniem, w jego trakcie i po jego zakończeniu;
 - konieczność stosowania co najmniej jednej skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i po jego zakończeniu;
 - „formularz potwierdzenia znajomości ryzyka” dla pacjentek i lekarzy przepisujących lek, z którym należy się zapoznać i potwierdzić udzielenie pacjentce odpowiednich porad oraz ich zrozumienie.
- W przypadku beksarotenu i tretynoiny stosowanej doustnie - biorąc pod uwagę populację docelową i wskazanie onkologiczne podlegające specjalistycznemu leczeniu w warunkach szpitalnych - wdrażanie programu zapobiegania ciąży nie jest konieczne.
- Dostarczone zostaną zaktualizowane materiały edukacyjne służące jako wskazówki do rozmowy na temat ryzyka związanego z retinoidami podawanymi doustnie przed zaleceniem stosowania acytretyny, alitretynoiny i izotretynoiny kobietom zdolnym do posiadania potomstwa.
- W przypadku retinoidów stosowanych miejscowo (adapalen, alitretynoina, izotretynoina, tazaroten i tretynoina) dostępne dane wskazują, że wchłanianie ogólnoustrojowe po zastosowaniu miejscowym jest pomijalne i mało prawdopodobne jest, aby te produkty wywołały uszkodzenia płodu. W ramach środków ostrożności przeciwwskazane jest jednak podawanie retinoidów stosowanych miejscowo kobietom w ciąży i planującym zajście w ciążę.
- W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących retinoidy podawane doustnie zgłaszano występowanie depresji, nasilenie zaburzeń lękowych w wyniku depresji i wahania nastroju. Dowody z opublikowanej literatury i opisy poszczególnych przypadków są sprzeczne, a liczne opublikowane badania mają wiele ograniczeń. Na tej podstawie niemożliwe było wyraźne stwierdzenie wzrostu ryzyka zaburzeń neuropsychiatrycznych u osób przyjmujących retinoidy podawane doustnie w porównaniu z osobami, które nie stosują tych leków.
- Jednak z uwagi na to, że ciężkie choroby skóry same powodują wzrost ryzyka zaburzeń psychicznych, do druków informacyjnych dla retinoidów podawanych doustnie dołączane jest ostrzeżenie dotyczące tego możliwego ryzyka.
- Pacjentów przyjmujących retinoidy podawane doustnie należy poinformować, że mogą u nich wystąpić wahania nastroju i/lub zmiany zachowania i że oni oraz ich rodziny powinni zwrócić na to uwagę i w razie wystąpienia takich zaburzeń skonsultować się z lekarzem.
- Pacjentów leczonych retinoidami podawanymi doustnie należy poddawać obserwacji pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji i w razie konieczności skierować ich na odpowiednie leczenie. Szczególna ostrożność konieczna jest u pacjentów z depresją w wywiadzie.
- W przypadku retinoidów stosowanych miejscowo (adapalen, alitretynoina, izotretynoina, tazaroten i tretynoina) wchłanianie ogólnoustrojowe jest pomijalne i mało prawdopodobne jest, aby te produkty powodowały zaburzenia psychiczne.
- Dodatkowe informacje będą dostępne w stosownym czasie na poziomie krajowym, w miarę wdrażania zaleceń.

Więcej informacji o leku

Retinoidy są pochodnymi witaminy A, które są dostępne w postaci kapsułek przyjmowanych doustnie bądź kremów lub żeli stosowanych na skórę. Retinoidy podawane doustnie są stosowane w leczeniu różnych ciężkich postaci trądziku, ciężkiej egzemy dłoni, która nie reaguje na leczenie kortykosteroidami, ciężkich postaci łuszczycy i innych chorób skóry oraz niektórych rodzajów nowotworów złośliwych. Retinoidy stosowane na skórę podaje się w leczeniu różnych chorób skóry, w tym trądziku o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Następujące retinoidy zostały dopuszczone do obrotu na drodze procedury krajowej w wielu państwach członkowskich UE i są objęte niniejszym przeglądem: acytretyna, adapalen, alitretynoina, izotretynoina, tazaroten i tretynoina. Alitretynoina została także dopuszczona do obrotu na drodze procedury centralnej jako Panretin w leczeniu zmian skórnych u osób chorych na AIDS z mięsakiem Kaposiego (rodzaj raka skóry). Beksaroten został dopuszczony do obrotu na drodze procedury centralnej jako Targretin w leczeniu chłoniaka skórnoego z komórek T (CTCL, rzadki nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej).

Więcej informacji o procedurze

Procedurę ponownej oceny leków zawierających retinoidy wszczęto 8 lipca 2016 r. na wniosek Wielkiej Brytanii, zgodnie z [art. 31 dyrektywy 2001/83/WE](#).

Wstępnego przeglądu dokonał Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) – Komitet odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi, który wydał zbiór zaleceń. Zalecenia PRAC przesłano do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), odpowiedzialnego za kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który przyjął stanowisko Agencji w tej sprawie.

Opinia CHMP została przekazana do Komisji Europejskiej, która w dniu 21/06/2018 r. wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję mającą zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich UE.