



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. júna 2018  
EMA/261767/2018

## Aktualizované opatrenia na prevenciu počatia počas používania retinoidov

Upozornenie týkajúce sa možného rizika neuropsychiatrických porúch má byť uvedené aj v prípade perorálnych retinoidov

Európska agentúra pre lieky (EMA) dokončila preskúmanie liekov obsahujúcich retinoidy a potvrdila, že je potrebná aktualizácia opatrení na prevenciu počatia. Okrem toho, v informáciách o predpisovaní perorálnych retinoidov (užívaných ústami) bude uvedené upozornenie týkajúce sa možnosti výskytu neuropsychiatrických porúch (ako je depresia, úzkosť a zmeny nálady).

Retinoidy zahŕňajú účinné látky acitretín, adapalén, alitretinoín, bexarotén, izotretinoín, tazarotén a tretinoín. Užívajú sa ústami alebo sa aplikujú ako krémy alebo gély na liečbu niekoľkých ochorení, ktoré postihujú najmä kožu vrátane závažného akné a psoriázy. Niektoré retinoidy sa používajú aj na liečbu určitých foriem rakoviny.

Na základe preskúmania sa potvrdilo, že perorálne retinoidy môžu poškodiť nenarodené dieťa a nesmú sa používať počas gravidity. Okrem toho, perorálne retinoidy acitretín, alitretinoín a izotretinoín, ktoré sa používajú na liečbu ochorení postihujúcich najmä kožu, musia ženy, ktoré môžu otehotnieť, používať v súlade s podmienkami nového programu prevencie počatia.

Topické retinoidy (aplikované na kožu) sa takisto nesmú používať počas gravidity a nesmú ich používať ani ženy, ktoré plánujú otehotnieť.

Ďalšie informácie sú k dispozícii ďalej.

Pokiaľ ide o riziko neuropsychiatrických porúch, nedostatočné údaje neumožnili jednoznačne určiť, či bolo toto riziko spôsobené používaním retinoidov. Keďže však pacienti so závažnými kožnými ochoreniami môžu byť náchylnejší na neuropsychiatrické poruchy vzhľadom na povahu ochorenia, informácie o predpisovaní perorálnych retinoidov sa budú aktualizovať tak, aby obsahovali upozornenie týkajúce sa tohto možného rizika. Z dostupných údajov vyplýva, že topické retinoidy nie sú spojené s rizikom neuropsychiatrických vedľajších účinkov a v informáciách o predpisovaní týchto liekov preto nie je potrebné pridať žiadne ďalšie upozornenia.

Preskúmanie retinoidov uskutočnil Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) agentúry EMA, ktorý posúdil dostupné údaje vrátane uverejnenej literatúry, hlásení vedľajších účinkov po uvedení na trh a ďalšie informácie získané na zasadnutiach zainteresovaných strán, ako aj písomné predloženia.



Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) agentúry EMA v súčasnosti potvrdil odporúčania výboru PRAC a prijal záverečné stanovisko agentúry. Stanovisko výboru CHMP bude zaslané Európskej komisii, ktorá prijme záverečné, právne záväzné rozhodnutie platné v celej EÚ.

### Informácie pre pacientov

- Lieky obsahujúce retinoidy, ktoré sa používajú najmä na liečbu ochorení postihujúcich kožu, ako je napríklad závažné akné, sú škodlivé pre nenarodené dieťa, ak sa užívajú počas gravidity.
- Perorálne (užívané ústami) retinoidy sa nesmú používať počas gravidity.
- Okrem toho, perorálne retinoidy acitretín, alitretinoín a izotretinoín nesmú užívať ženy, ktoré môžu otehotnieť, ak nedodržiavajú podmienky špeciálneho programu prevencie počatia.
- Program prevencie počatia pre acitretín, alitretinoín a izotretinoín bude zahŕňať:
  - testy gravidity pred liečbou, počas nej a po jej skončení,
  - potrebu používať aspoň jednu účinnú metódu antikoncepcie počas liečby a po nej,
  - potvrdzujúci formulár na potvrdenie, že pacientkam bolo poskytnuté príslušné odporúčanie,
  - záznamovú kartu pre pacientky, v ktorej sa uvádza, že liek sa nesmie používať počas gravidity a ktorá obsahuje informácie o testovaní gravidity a potrebe používania účinnej antikoncepcie.
- Tieto informácie budú uvedené aj v písomnej informácii pre používateľa a na vonkajšom obale bude pridané upozornenie v rámečku.
- Je menej pravdepodobné, že topické (aplikované na kožu) retinoidy spôsobia poškodenie nenarodeného dieťaťa. V rámci prevencie sa však nesmú používať počas gravidity a nesmú ich používať ženy, ktoré plánujú otehotnieť.
- Perorálne retinoidy môžu byť spojené s rizikom určitých porúch, ako je depresia a úzkosť. V písomnej informácii pre používateľa budú v prípade perorálnych retinoidov uvedené upozornenia, ako aj prejavy a príznaky, ktoré si majú pacienti a ich rodiny všimnúť (ako sú zmeny nálady alebo správania).
- Pacienti, ktorí majú akékoľvek otázky, sa majú porozprávať so svojim lekárom alebo lekárnikom.

### Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

Na základe preskúmania dostupných údajov o teratogenite a neuropsychiatrických poruchách súvisiacich s liekmi obsahujúcimi retinoidy sa dospelo k záveru, že je potrebné zdôrazniť odporúčania týkajúce sa prevencie počatia a zvýšiť informovanosť o možných neuropsychiatrických rizikách.

- Perorálne retinoidy (acitretín, alitretinoín, bexarotén, izotretinoín a tretinoín) sú vysoko teratogénne a nesmú sa používať počas gravidity.
- Acitretín, alitretinoín a izotretinoín musia všetky ženy v plodnom veku používať v súlade s podmienkami programu prevencie počatia (PPP). Patrí k nim:
  - posúdenie možnosti otehotnenia u každej ženy,
  - testy gravidity pred začatím liečby, počas liečby a po liečbe,
  - potreba používania aspoň jednej účinnej metódy antikoncepcie počas liečby a po nej,

- potvrdzujúci formulár pre pacientky a predpisujúcich lekárov, ktorí pacientkam poskytnú príslušné odporúčanie a potvrdia, že pacientky o ňom boli informované a že tomuto odporúčaníu porozumeli.
- V prípade bexaroténu a perorálneho tretinoínu sa usudzuje, že vzhľadom na cieľovú populáciu a onkologickú indikáciu podliehajúcu špeciálnej starostlivosti v nemocničnom prostredí nie je potrebné realizovať PPP.
- Bude poskytnutý aktualizovaný vzdelávací materiál na vedenie diskusie o rizikách perorálnych retinoidov pred predpísaním acitretínu, alitretinoínu a izotretinoínu ženám v plodnom veku.
- Pokiaľ ide o topické retinoidy (adapalén, alitretinoín, izotretinoín, tazarotén a tretinoín), z dostupných údajov vyplýva, že systémová absorpcia po topickej aplikácii je zanedbateľná a že tieto lieky pravdepodobne nespôsobia poškodenie plodu. V rámci prevencie sú však topické retinoidy kontraindikované u gravidných žien a u žien, ktoré plánujú otehotnieť.
- U pacientov užívajúcich perorálne retinoidy boli zriedkavo hlásené prípady depresie, úzkosti zhoršenej depresiou a zmeny nálady. Dôkazy z uverejnenej literatúry a individuálnych prípadových hlásení sú protirečivé a veľa uverejnených štúdií má rôzne nedostatky. Preto nebolo možné identifikovať zjavné zvýšenie rizika neuropsychiatrických porúch u osôb, ktoré užívajú perorálne retinoidy v porovnaní s osobami, ktoré ich neužívajú.
- Keďže však závažné kožné poruchy samy osebe zvyšujú riziko psychiatrických porúch, v informáciách o lieku pre perorálne retinoidy je uvedené upozornenie týkajúce sa tohto možného rizika.
- Pacientov užívajúcich perorálne retinoidy je potrebné informovať, že sa u nich môžu vyskytnúť zmeny nálady a/alebo správania, čo by si mali títo pacienti a ich rodiny všímať a v prípade výskytu takýchto zmien je potrebné porozprávať sa s lekárom.
- Pacientov liečených perorálnymi retinoidmi je potrebné sledovať z hľadiska prejavov a príznakov depresie a v prípade potreby im poskytnúť príslušnú liečbu. Osobitnú pozornosť je potrebné venovať pacientom s depresiou v anamnéze.
- Pokiaľ ide o topicky aplikované retinoidy (adapalén, alitretinoín, izotretinoín, tazarotén a tretinoín), systémová absorpcia je zanedbateľná a nie je pravdepodobné, že povedie k psychiatrickým poruchám.
- Ďalšie informácie na vnútroštátnej úrovni budú k dispozícii v príslušnom čase po implementácii odporúčaní.

---

## Ďalšie informácie o lieku

Retinoidy sú deriváty vitamínu A, ktoré sú k dispozícii vo forme kapsúl užívaných ústami alebo vo forme krémov a gélov aplikovaných na kožu. Retinoidy užívané ústami sa používajú na liečbu rôznych foriem závažného akné, závažného ekzému na rukách, ktorý neodpovedá na liečbu kortikosteroidmi, závažných foriem psoriázy a iných kožných ochorení, a na liečbu určitých druhov rakoviny. Retinoidy aplikované na kožu sa používajú na liečbu rôznych kožných ochorení vrátane mierneho až stredne závažného akné.

V niektorých členských štátoch EÚ boli na vnútroštátnej úrovni povolené nasledujúce retinoidy, ktorých sa týka toto preskúmanie: acitretín, adapalén, alitretinoín, izotretinoín, tazarotén a tretinoín. Alitretinoín bol povolený aj centrálnne ako Panretin na liečbu kožných lézií u pacientov s AIDS, ktorí majú Kaposiho sarkóm (druh kožnej rakoviny). Bexarotén bol povolený centrálnne ako Targretin na liečbu kutánneho T-bunkového lymfómu (CTCL, zriedkavej rakoviny lymfatického tkaniva).

### **Ďalšie informácie o postupe**

Preskúmanie liekov obsahujúcich retinoidy sa začalo 8. júla 2016 na žiadosť Spojeného kráľovstva podľa [článku 31 smernice 2001/83/ES](#).

Preskúmanie najskôr uskutočnil Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC), ktorý zodpovedá za hodnotenie otázok bezpečnosti liekov na humánne použitie, ktorý vydal súbor odporúčaní. Odporúčania výboru PRAC boli zaslané Výboru pre lieky na humánne použitie (CHMP), ktorý zodpovedá za otázky týkajúce sa liekov na humánne použitie, ktorý prijal stanovisko agentúry.

Stanovisko výboru CHMP bolo zaslané Európskej komisii, ktorá 21/06/2018 vydala záverečné, právne záväzné rozhodnutie platné vo všetkých členských štátoch EÚ.