



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. junija 2018
EMA/261767/2018

Posodobljeni ukrepi za preprečevanje nosečnosti med uporabo retinoidov

Za peroralne retinoide bo vključeno tudi opozorilo o možnem tveganju za nevropsihiatrične motnje

Evropska agencija za zdravila (EMA) je zaključila pregled retinoidnih zdravil in potrdila, da je potrebna posodobitev ukrepov za preprečevanje nosečnosti. Poleg tega bo v informacije o predpisovanju za peroralne retinoide (tj. tiste retinoide, ki se jemljejo peroralno) vključeno tudi opozorilo o možnosti pojava nevropsihiatričnih motenj (npr. depresije, tesnobe in sprememb razpoloženja).

Retinoidi vključujejo učinkovine acitretin, adapalen, alitretinoin, beksaroten, izotretinoin, tazaroten in tretinoin. Ti se jemljejo peroralno ali nanašajo kot kreme ali geli za zdravljenje več bolezni, ki prizadenejo predvsem kožo, vključno s hudimi aknami in luskavico. Nekateri retinoidi se uporabljajo tudi za zdravljenje nekaterih oblik raka.

Ta pregled je potrdil, da lahko peroralni retinoidi škodujejo nerojenim otrokom, zato se ne smejo uporabljati med nosečnostjo. Poleg tega je treba peroralne retinoide acitretin, alitretinoin in izotretinoin, ki se uporabljajo za zdravljenje bolezni, ki prizadenejo predvsem kožo, uporabljati skladno s pogoji novega programa za preprečevanje nosečnosti pri ženskah, ki imajo lahko otroke.

Prav tako se v nosečnosti ne smejo uporabljati topični retinoidi (tisti, ki se nanašajo na kožo), uporabljati pa jih ne smejo niti ženske, ki načrtujejo otroka.

Več informacij je na voljo v nadaljevanju.

Kar zadeva tveganje za nevropsihiatrične motnje, omejenost razpoložljivih podatkov ne dopušča nedvomne ugotovitve, ali je to tveganje povezano z uporabo retinoidov. Vendar pa bodo glede na to, da so lahko bolniki z resnimi boleznimi kože zaradi narave bolezni bolj ranljivi za nevropsihiatrične motnje, informacije o predpisovanju vseh peroralnih retinoidov posodobljene tako, da bodo vključevale opozorilo o tem možnem tveganju. Razpoložljivi podatki kažejo da topični retinoidi niso povezani s tveganji za nevropsihiatrične neželene učinke, zato ni treba informacij o predpisovanju dopolniti z nobenim dodatnim opozorilom.

Pregled retinoidov je izvedel Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) Evropske agencije za zdravila (EMA), ki je ocenil razpoložljive podatke, vključno z objavljeno literaturo, poročili o neželenih učinkih v obdobju trženja ter na sestankih deležnikov zbranimi in pisno posredovanimi dodatnimi informacijami.



Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) Evropske agencije za zdravila je zdaj sprejel priporočila odbora PRAC in sprejel končno mnenje agencije. Priporočilo odbora CHMP bo predloženo Evropski komisiji, ki bo izdala pravno zavezujoč sklep, veljaven v vsej EU.

Informacije za bolnike

- Retinoidna zdravila, ki se uporabljajo predvsem za zdravljenje bolezni, ki prizadenejo kožo, npr. hudih aken, so ob jemanju med nosečnostjo škodljiva za nerojenega otroka.
- Peroralni (ki se jemljejo skozi usta) retinoidi se med nosečnostjo ne smejo jemati.
- Poleg tega peroralnih retinoidov acitretina, alitretinoina in izotretinoina ne smejo jemati ženske, ki imajo lahko otroke, razen če so izpolnjeni pogoji posebnega programa za preprečevanje nosečnosti.
- Program za preprečevanje nosečnosti ob uporabi acitretina, alitretinoina in izotretinoina bo vključeval:
 - nosečnostne teste pred zdravljenjem, med njim in po ustavitvi zdravljenja;
 - nujno uporabo vsaj ene učinkovite kontracepcijske metode med zdravljenjem in po njem;
 - „potrditveni obrazec“ za potrditev, da so bolnice prejele ustrezne nasvete;
 - „opozorilno kartico za bolnico“, na kateri bo navedeno, da se zdravila ne sme jemati med nosečnostjo, in ki bo vključevala informacije o testiranju nosečnosti in nujnosti uporabe učinkovite kontracepcije.
- Navedeni podatki bodo vključeni tudi v navodilo za uporabo, uokvirjeno besedilo pa bo dodano na zunanjo ovojnino.
- Topični (nanašanje na kožo) retinoidi manj verjetno škodujejo nerojenemu otroku, vendar se zaradi previdnosti med nosečnostjo ne smejo uporabljati, prav tako pa jih ne smejo uporabljati ženske, ki načrtujejo otroka.
- Peroralni retinoidi so lahko povezani s tveganjem za motnje, kot sta depresija in tesnoba. Opozorila bodo vključena v navodilo za uporabo peroralnih retinoidov, v to navodilo pa bodo vključeni tudi znaki in simptomi, na katere morajo biti bolnice in njihove družine pozorni (npr. spremembe vedenja ali razpoloženja).
- Bolniki, ki imajo vprašanja o svojem zdravljenju, naj se posvetujejo z zdravnikom ali farmacevtom.

Informacije za zdravstvene delavce

Pregled razpoložljivih podatkov o teratogenosti in nevropsihiatričnih motnjah, povezanih z uporabo retinoidov, je pokazal, da je treba okrepiti priporočila za preprečevanje nosečnosti in povečati seznanjenost z možnimi nevropsihiatričnimi tveganji.

- Peroralni retinoidi (acitretin, alitretinoin, beksaroten, izotretinoin in tretinoin) so zelo teratogeni in se med nosečnostjo ne smejo uporabljati.
- Acitretin, alitretinoin in izotretinoin je treba pri vseh plodnih ženskah uporabljati skladno s pogoji programa za preprečevanje nosečnosti. Mednje spadajo:
 - ocena možnosti vsake ženske za zanositev;
 - nosečnostni testi pred začetkom zdravljenja, med njim in po zdravljenju;

- nujnost uporabe vsaj ene učinkovite kontracepcijske metode med zdravljenjem in po njem;
- „potrditveni obrazec“ za bolnice in osebe, ki zdravila predpisujejo, da ga preberejo in potrdijo, da so prejeli/dali potrebne nasvete glede tveganj in da so jih bolnice razumele.
- Pri beksarotenu in peroralnem tretinoinu velja, da zaradi ciljne populacije in onkološke indikacije, ki se obravnava v specialističnem bolnišničnem okolju izvedba programa za preprečevanje nosečnosti ni nujna.
- Ženske v rodni dobi bodo prejele posodobljeno izobraževalno gradivo, preden jim bodo predpisani acitretin, alitretinoin ali izotretinoin.
- Razpoložljivi podatki kažejo, da je sistemska absorpcija topičnih retinoidov (adapalena, alitretinoina, izotretinoina, tazarotena in tretinoina) po nanosu na kožo zanemarljiva in da ta zdravila najverjetneje ne škodujejo plodu. Vseeno pa so kot previdnostni ukrep pri nosečnicah in ženskah, ki načrtujejo nosečnost, kontraindicirani.
- Pri bolnicah, ki jemljejo peroralne retinoide, so v redkih primerih poročali o depresiji, z depresijo poslabšani tesnobi in spremembah razpoloženja. Podatki iz objavljene literature in poročila o posameznih primerih si nasprotujejo, številne od objavljenih študij pa imajo vrsto omejitev. Na podlagi tega pri ljudeh, ki jemljejo peroralne retinoide, ni bilo mogoče prepoznati jasnega povečanja tveganja za nevropsihiatrične motnje.
- Ker pa hude bolezni kože same po sebi povečujejo tveganje za duševne motnje, bo opozorilo o tem možnem tveganju vključeno v informacije o zdravilu za peroralne retinoide.
- Bolnicam, ki jemljejo peroralne retinoide, je treba pojasniti, da se lahko spremeni njihovo razpoloženje in/ali vedenje ter da morajo biti one in njihove družine na to pozorni in obvestiti svojega zdravnika, če se to zgodi.
- Pri bolnicah, zdravljenih s peroralnimi retinoidi, je treba biti pozoren na morebitne znake in simptome depresije ter jih po potrebi napotiti na ustrezno zdravljenje. Posebno pozornost je treba nameniti bolnikom z anamnezo depresije.
- Retinoidi, ki se uporabljajo topično (adapalen, alitretinoin, izotretinoin, tazaroten in tretinoin), se sistemsko absorbirajo zanemarljivo malo in je le malo verjetno, da bi povzročili psihiatrične motnje.
- Nadaljnje informacije bodo na voljo na nacionalni ravni, ko bodo priporočila izvršena.

Več o zdravilu

Retinoidi so derivati vitamina A, ki so na voljo kot kapsule za zaužitje ali kot kreme in geli za nanos na kožo. Retinoidi za zaužitje se uporabljajo za zdravljenje različnih oblik hudih aken, hudega ekcema rok, ki se ne odziva na zdravljenje s kortikosteroidi, hudih oblik luskavice in drugih bolezni kože ter nekaterih vrst raka. Na kožo nanoseni retinoidi se uporabljajo za zdravljenje različnih bolezni kože, vključno z zmernimi do zmerno hudimi aknami.

Naslednji retinoidi so bili odobreni nacionalno v številnih državah članicah Evropske unije in so zajeti v tem pregledu: acitretin, adapalen, alitretinoin, izotretinoin, tazaroten in tretinoin. Alitretinoin je bil po centraliziranem postopku odobren tudi kot zdravilo Panretin za zdravljenje lezij kože pri bolnikih z

aidsom in Kaposijevim sarkomom (vrsto raka kože). Beksaroten je bil po centraliziranem postopku odobren kot zdravilo Targretin za zdravljenje kožnega T-celičnega limfoma (CTCL, redke vrste raka limfatičnega tkiva).

Več o postopku

Pregled retinoidov se je začel 8. julija 2016 na zahtevo Združenega kraljestva v skladu s [členom 31 Direktive 2001/83/ES](#).

Pregled je najprej opravil Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC), ki je odgovoren za presojo varnostnih vprašanj v zvezi z zdravili za uporabo v humani medicini, in podal več priporočil. Priporočila odbora PRAC so bila poslana Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP), odgovornemu za vprašanja glede zdravil za uporabo v humani medicini, ki je sprejel končno mnenje agencije.

Mnenje odbora CHMP je bilo posredovano Evropski komisiji, ki je dne 21. 6. 2018 izdala končno pravno zavezujočo odločbo, ki velja za vse države članice EU.