



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 de Junho de 2018
EMA/261767/2018

Medidas atualizadas para a prevenção da gravidez durante a utilização de retinoides

Advertência sobre o possível risco de perturbações neuropsiquiátricas a incluir também para os retinoides orais

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concluiu a sua revisão dos medicamentos que contêm retinoides e confirmou que é necessária uma atualização das medidas de prevenção da gravidez. Além disso, será incluída uma advertência relativa à possibilidade de ocorrência de perturbações neuropsiquiátricas (tais como depressão, ansiedade e alterações de humor) na informação de prescrição dos retinoides orais (tomados por via oral).

Os retinoides incluem as substâncias ativas acitretina, adapaleno, alitretinoína, bexaroteno, isotretinoína, tazaroteno e tretinoína. São tomados por via oral ou aplicados na forma de cremes ou geles para tratar várias doenças, principalmente da pele, incluindo acne grave e psoríase. Alguns retinoides também são utilizados para tratar certas formas de cancro.

A revisão confirmou que os retinoides orais podem prejudicar o feto e a sua utilização é contraindicada durante a gravidez. Além disso, os retinoides orais acitretina, alitretinoína e isotretinoína, utilizados no tratamento de doenças que afetam principalmente a pele, devem ser utilizados em conformidade com as condições de um novo programa de prevenção da gravidez por mulheres que podem engravidar.

Os retinoides tópicos (aplicados na pele) também não devem ser utilizados durante a gravidez e por mulheres que planeiem engravidar.

Estão disponíveis abaixo mais informações.

Relativamente ao risco de perturbações neuropsiquiátricas, as limitações dos dados disponíveis não permitiram determinar claramente se este risco se devia à utilização de retinoides. No entanto, considerando que os doentes com doenças graves da pele podem ser mais vulneráveis a perturbações neuropsiquiátricas devido à natureza da doença, a informação de prescrição dos retinoides orais será atualizada de modo a incluir uma advertência sobre este risco possível. Os dados disponíveis sugerem que os retinoides tópicos não apresentam um risco de efeitos secundários neuropsiquiátricos e, por conseguinte, não é necessário adicionar advertências adicionais à informação de prescrição.

A revisão dos retinoides foi realizada pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA, que avaliou os dados disponíveis, incluindo a literatura publicada, os relatórios pós-comercialização de efeitos secundários e as informações adicionais recolhidas em reuniões com as partes interessadas, bem como as observações escritas.



O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da EMA aprovou agora as recomendações do PRAC e adotou o parecer final da Agência. O parecer do CHMP será remetido à Comissão Europeia que emitirá uma decisão juridicamente vinculativa, aplicável em todos os Estados-Membros da UE.

Informações para os doentes

- Os medicamentos que contêm retinoides, utilizados principalmente para tratar doenças que afetam a pele, tais como acne grave, são prejudiciais para o feto se forem tomados durante a gravidez.
- Os retinoides orais (tomados por via oral) não devem ser utilizados durante a gravidez.
- Além disso, os retinoides orais acitretina, alitretinoína e isotretinoína, não devem ser tomados por mulheres que podem engravidar, a menos que sejam cumpridas as condições de um programa especial de prevenção da gravidez.
- O programa de prevenção da gravidez para a acitretina, a alitretinoína e a isotretinoína incluirá:
 - testes de gravidez antes, durante e após a interrupção do tratamento;
 - a necessidade de utilizar pelo menos um método de contraceção eficaz durante e após o tratamento;
 - um «formulário de reconhecimento» para confirmar que foi prestado aconselhamento adequado aos doentes;
 - um «cartão de memória do doente» que indica que a utilização do medicamento é contraindicada durante a gravidez e inclui informações sobre os testes de gravidez e a necessidade de utilizar contraceção eficaz.
- As informações acima serão igualmente incluídas no folheto informativo e será adicionada uma caixa de advertência no acondicionamento secundário.
- Os retinoides tópicos (aplicados na pele) têm menor probabilidade de provocar danos ao feto. No entanto, como medida de precaução, a sua utilização é contraindicada durante a gravidez e por mulheres que planeiem engravidar.
- Relativamente aos retinoides orais, pode existir um possível risco de doenças como depressão e ansiedade. No folheto informativo dos retinoides orais serão incluídas advertências, bem como os sinais e sintomas a que os doentes e as suas famílias devem estar atentos (tais como alterações de humor ou do comportamento).
- Os doentes que tenham dúvidas devem falar com o seu médico ou farmacêutico.

Informações para os profissionais de saúde

Uma revisão dos dados disponíveis relativamente à teratogenicidade e perturbações neuropsiquiátricas com medicamentos que contêm retinoides concluiu que existe a necessidade de reforçar as recomendações para a prevenção da gravidez e aumentar a sensibilização sobre os possíveis riscos neuropsiquiátricos.

- Os retinoides orais (acitretina, alitretinoína, bexaroteno, isotretinoína e tretinoína) são altamente teratogénicos e a sua utilização é contraindicada durante a gravidez.
- A acitretina, a alitretinoína e a isotretinoína devem ser utilizadas em conformidade com as condições de um programa de prevenção da gravidez (PPG) em todas as mulheres com potencial para engravidar. Entre estas incluem-se:

- uma avaliação do potencial de cada mulher para engravidar;
 - a realização de testes de gravidez antes de iniciar, durante e após o tratamento;
 - a necessidade de utilizar pelo menos um método de contraceção eficaz durante e após o tratamento;
 - o preenchimento de um «formulário de reconhecimento do risco» para doentes e médicos a confirmar que o aconselhamento foi prestado e compreendido.
- No que respeita ao bexaroteno e à tretinoína oral, considera-se que, tendo em conta a população-alvo e uma indicação oncológica sujeita a cuidados especializados em ambiente hospitalar, a implementação de um PPG não é necessária.
 - Será fornecido material informativo atualizado para orientar a discussão sobre os riscos dos retinoides orais antes da prescrição de acitretina, alitretinoína e isotretinoína a mulheres com potencial para engravidar.
 - Relativamente aos retinoides tópicos (adapaleno, alitretinoína, isotretinoína, tarazoteno e tretinoína), os dados disponíveis mostram que a absorção sistémica é insignificante após aplicação tópica e que não é provável que estes medicamentos provoquem danos ao feto. No entanto, como medida de precaução, os retinoides tópicos são contraindicados em mulheres grávidas e em mulheres que planeiam engravidar.
 - Foram notificados, raramente, casos de depressão, ansiedade agravada pela depressão e alterações do humor em doentes tratados com retinoides orais. As evidências da literatura publicada e as notificações de casos individuais são contraditórias, e muitos estudos publicados apresentam várias limitações. Com base nisto, não foi possível identificar um aumento claro do risco de perturbações neuropsiquiátricas em pessoas que tomam retinoides orais, em comparação com aquelas que não os tomam.
 - Contudo, tendo em conta que as doenças graves da pele aumentam o risco de perturbações do foro psiquiátrico, é incluída uma advertência sobre este possível risco na informação do medicamento para os retinoides orais.
 - Os doentes que tomam retinoides orais devem ser informados de que podem sentir alterações de humor e/ou comportamento, a que devem estar atentos, assim como as suas famílias, e falar com o seu médico se tais alterações ocorrerem.
 - Os doentes tratados com retinoides devem ser monitorizados para os sinais e sintomas de depressão e referenciados para tratamento adequado, se necessário. Deve ser tomado cuidado especial em doentes com historial de depressão.
 - Os retinoides tópicos (adapaleno, alitretinoína, isotretinoína, tazaroteno e tretinoína) têm uma absorção sistémica insignificante, sendo improvável que resultem em perturbações do foro psiquiátrico.
 - Serão disponibilizadas, em momento oportuno, mais informações a nível nacional à medida que as recomendações forem implementadas.

Informações adicionais acerca do medicamento

Os retinoides são derivados da vitamina A que estão disponíveis na forma de cápsulas para tomar por via oral ou na forma de cremes e geles para aplicar na pele. Os retinoides orais são utilizados para tratar várias formas de acne grave, eczema grave das mãos que não responde ao tratamento com corticosteroides, formas graves de psoríase e outras doenças da pele, bem como certos tipos de cancro. Os retinoides aplicados na pele são utilizados para tratar várias doenças da pele, incluindo acne ligeira a moderada.

Os retinoides seguintes foram autorizados a nível nacional num conjunto de Estados-Membros da UE e são abrangidos por esta revisão: acitrenina, adapaleno, alitretinoína, isotretinoína, tazaroteno e tretinoína. A alitretinoína também foi autorizada pelo processo centralizado como Panretin para o tratamento de lesões cutâneas em doentes com SIDA com sarcoma de Kaposi (um tipo de cancro da pele). O bexaroteno foi autorizado pelo processo centralizado como Targretin para o tratamento do linfoma cutâneo das células T (CTCL, um cancro raro do tecido linfático).

Informações adicionais acerca do procedimento

A revisão dos medicamentos que contêm retinoides foi iniciada em 8 de julho de 2016, a pedido do Reino Unido, [nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE](#).

A revisão foi realizada, num primeiro tempo, pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), o comité responsável pela avaliação das questões de segurança dos medicamentos para uso humano, que formulou um conjunto de recomendações. As recomendações do PRAC foram enviados ao Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), responsável pelas questões relativas aos medicamentos para uso humano, o qual adotou o parecer da Agência.

O parecer do CHMP foi remetido à Comissão Europeia, a qual emitiu uma decisão final juridicamente vinculativa, aplicável em todos os Estados-Membros da UE, em 21/06/2018.