



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 marca 2018 r.
EMA/165360/2018

Zaktualizowano metody zapobiegania ciąży podczas stosowania leków zawierających retinoidy

Należy również umieścić ostrzeżenie o możliwym ryzyku wystąpienia zaburzeń neuropsychiatrycznych w przypadku stosowanych doustnie leków zawierających retinoidy

Europejska Agencja Leków (EMA) zakończyła ocenę leków zawierających retinoidy i potwierdziła, że konieczna jest aktualizacja metod zapobiegania ciąży. Ponadto ostrzeżenie o możliwości wystąpienia zaburzeń neuropsychiatrycznych (takich jak depresja, stany lękowe i zmiany nastroju) zostanie zawarte w drukach informacyjnych doustnych retinoidów (przyjmowanych doustnie).

Leki zawierające retinoidy zawierają następujące substancje czynne: acytretynę, adapalen, alitretynoinę, beksaroten, izotretynoinę, tazaroten i tretynoinę. Są one przyjmowane doustnie lub stosowane w postaci kremów lub żeli do leczenia różnych schorzeń, w tym głównie trądziku i łuszczycy. Niektóre leki zawierające retinoidy są również stosowane w leczeniu pewnych postaci nowotworów.

Ocena potwierdziła, że doustne retinoidy mogą zaszkodzić nienarodzonemu dziecku i nie wolno ich stosować w czasie ciąży. Ponadto doustne leki zawierające retinoidy, takie jak acytretyna, alitretynoina i izotretynoina, stosowane głównie w leczeniu schorzeń skóry, muszą być stosowane przez kobiety zdolne do posiadania dzieci zgodnie z warunkami nowego programu zapobiegania ciąży.

Stosowane miejscowo leki zawierające retinoidy (aplikowane na skórę) również nie mogą być stosowane w czasie ciąży oraz przez kobiety planujące posiadanie potomstwa.

Więcej informacji jest dostępnych poniżej.

W odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaburzeń neuropsychiatrycznych ograniczenia w zakresie dostępnych danych nie pozwoliły jednoznacznie ustalić, czy ryzyko to wynika z zastosowania retinoidów. Jednak biorąc pod uwagę, że pacjenci z ciężkimi chorobami skóry mogą być bardziej podatni na zaburzenia neuropsychiatryczne ze względu na charakter choroby, informacje dotyczące stosowania doustnych leków zawierających retinoidy zostaną zaktualizowane, tak aby zawierały ostrzeżenie o możliwym ryzyku. Dostępne dane sugerują, że stosowane miejscowo retinoidy nie niosą ryzyka wystąpienia neuropsychiatrycznych skutków ubocznych, a zatem nie trzeba dodawać żadnych dodatkowych ostrzeżeń do druków informacyjnych tych leków.

Ocena leków zawierających retinoidy została przeprowadzona przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków, który ocenił

30 Churchill Place • Canary Wharf • Londyn E14 5EU • Zjednoczone Królestwo

Tel.: +44 (0)20 3660 6000 Fax: +44 (0)20 3660 5555

Wszelkie pytania można wysłać za pośrednictwem naszej strony internetowej

Agencja Unii Europejskiej



dostępne dane, w tym opublikowaną literaturę, zgłoszenia działań niepożądanych uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu oraz dodatkowe informacje zebrane podczas spotkań zainteresowanych stron i oświadczenia pisemne.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków zatwierdził zalecenia PRAC i przyjął ostateczną opinię Agencji. Opinia CHMP zostanie przesłana do Komisji Europejskiej, która podejmie ostateczną, prawnie wiążącą decyzję ważną w całej UE.

Informacje dla pacjentów

- Leki zawierające retinoidy, stosowane głównie w leczeniu schorzeń skóry takich jak ostry trądzik, są szkodliwe dla nienarodzonego dziecka jeżeli stosuje się je w czasie ciąży.
- Doustne (przyjmowane doustnie) leki zawierające retinoidy nie mogą być stosowane w czasie ciąży.
- Ponadto doustne leki zawierające retinoidy: acytretyna, alitretynoina i izotretynoina, nie mogą być zażywane przez kobiety zdolne do posiadania dzieci, chyba że zostaną spełnione warunki specjalnego programu zapobiegania ciąży.
- W przypadku acytretyny, alitretynoiny i izotretynoiny program zapobiegania ciąży będzie obejmował:
 - testy ciążowe przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia;
 - konieczność stosowania co najmniej jednej skutecznej metody antykoncepcji podczas i po leczeniu;
 - "formularz potwierdzenia" stwierdzający, że pacjentkom udzielono odpowiedniej porady;
 - "karta przypominająca dla pacjenta" stwierdzająca, że leku nie wolno stosować w czasie ciąży oraz zawierająca informacje o testach ciążowych i konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji.
- Powyższe informacje będą również zawarte w ulotce dołączanej do opakowania, a na opakowaniu zewnętrznym zostanie umieszczone ostrzeżenie w ramce.
- Stosowane miejscowo leki zawierające retinoidy (aplikowane na skórę) wykazują niższe prawdopodobieństwo uszkodzenia płodu. Jednakże, na wszelki wypadek nie mogą one być stosowane w czasie ciąży ani przez kobiety planujące posiadanie potomstwa.
- W przypadku stosowania doustnych leków zawierających retinoidy może wystąpić ryzyko zaburzeń, takich jak depresja i stany lękowe. W ulotce dołączonej do opakowania doustnych retinoidów będą zawarte ostrzeżenia, jak również oznaki i objawy, na które powinni zwracać uwagę pacjenci i ich rodziny (takie jak zmiany nastroju lub zachowania).
- Pacjentom, którzy mają jakiegokolwiek wątpliwości zaleca się konsultację w tej sprawie z lekarzem lub farmaceutą.

Informacje dla pracowników ochrony zdrowia

Ocena dostępnych danych dotyczących teratogenności i zaburzeń neuropsychiatrycznych w odniesieniu do leków zawierających retinoidy wykazała, że istnieje potrzeba wzmocnienia zaleceń dotyczących zapobiegania ciąży oraz zwiększenia świadomości na temat możliwych zagrożeń neuropsychiatrycznych.

- Stosowane doustnie leki zawierające retinoidy (acytretyna, alitretynoina, beksaroten, izotretynoina i tretynoina) mają silne działanie teratogenne i nie wolno ich stosować w czasie ciąży.
- Acytretyna, alitretynoina i izotretynoina muszą być stosowane zgodnie z warunkami programu zapobiegania ciąży (ang. pregnancy prevention programme - PPP) dla wszystkich kobiet w wieku rozrodczym. Należą do nich:
 - ocena możliwości każdej kobiety do zajścia w ciążę;
 - testy ciążowe przed rozpoczęciem leczenia, podczas leczenia i po zakończeniu leczenia;
 - konieczność stosowania co najmniej jednej skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia i po jego zakończeniu;
 - "oświadczenie o zapoznaniu się z ryzykiem" dla pacjentek i lekarzy przepisujących lek, aby potwierdzić, że udzielono odpowiednich wskazówek i że zostały one zrozumiane.
- W przypadku beksarotenu i stosowanej doustnie tretynoiny uważa się, że wdrożenie PPP nie jest konieczne, biorąc pod uwagę populację docelową i wskazanie onkologiczne podlegające specjalistycznej opiece w warunkach szpitalnych.
- Uaktualnione materiały edukacyjne zostaną dostarczone w celu prowadzenia dyskusji na temat ryzyka związanego ze stosowanymi doustnie lekami zawierającymi retinoidy przed przepisaniem acytretyny, alitretynoiny i izotretynoiny kobietom w wieku rozrodczym.
- W przypadku stosowanych miejscowo retinoidów (adapalen, alitretynoina, izotretynoina, tazaroten i tretynoina) dostępne dane pokazują, że wchłanianie ogólnoustrojowe jest znikome po zastosowaniu miejscowym i że jest mało prawdopodobne, aby te produkty powodowały uszkodzenia płodu. Jednakże na wszelki wypadek podawane miejscowo leki zawierające retinoidy są przeciwwskazane u kobiet w ciąży i kobiet planujących ciążę.
- U pacjentów przyjmujących doustnie leki zawierające retinoidy rzadko zgłaszano przypadki depresji, nasilenia lęku i zmian nastroju wywołanych depresją. Dowody przedstawione w opublikowanej literaturze i zgłoszeniach pojedynczych przypadków działań niepożądanych są sprzeczne, a wiele opublikowanych badań ma szereg ograniczeń. Na tej podstawie nie było możliwe stwierdzenie wyraźnego wzrostu ryzyka zaburzeń neuropsychiatrycznych u osób przyjmujących doustnie retinoidy w porównaniu z tymi, którzy ich nie przyjmują.
- Ponieważ jednak poważne zaburzenia skórne zwiększają ryzyko zaburzeń psychicznych, w drukach informacyjnych stosowanych doustnie leków zawierających retinoidy zawarte jest ostrzeżenie o takim możliwym ryzyku.
- Pacjenci przyjmujący doustnie leki zawierające retinoidy powinni zostać poinformowani o tym, że mogą doświadczyć zmian w nastroju i/lub zachowaniu oraz że oni i ich rodziny powinni zdawać sobie z tego sprawę i porozmawiać z lekarzem, jeśli to nastąpi.
- Pacjenci leczeni podawanymi doustnie lekami zawierającymi retinoidy powinni być monitorowani pod kątem objawów depresji i skierowani na odpowiednie leczenie, jeśli to konieczne. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z depresją w wywiadzie.
- W przypadku leków zawierających retinoidy stosowanych miejscowo (adapalen, alitretynoina, izotretynoina, tazaroten i tretynoina) wchłanianie ogólnoustrojowe jest znikome, więc prawdopodobieństwo, że spowodują zaburzenia psychiczne jest niskie.

- Dalsze informacje będą dostępne na szczeblu krajowym we właściwym czasie w trakcie wdrażania zaleceń.

Dodatkowe informacje na temat leku

Retinoidy są pochodnymi witaminy A, które są dostępne w postaci kapsułek przyjmowanych doustnie lub w postaci kremów i żeli do stosowania na skórę. Retinoidy przyjmowane doustnie stosuje się w leczeniu różnych postaci ciężkiego trądziku, ciężkich przypadków wyprysku rąk, które nie reagują na leczenie kortykosteroidami, ciężkich postaci łuszczycy i innych chorób skóry oraz niektórych rodzajów nowotworów. Retinoidy наносzone na skórę są stosowane w leczeniu różnych schorzeń skóry, w tym łagodnego lub umiarkowanego trądziku.

Następujące leki zawierające retinoidy zostały dopuszczone na szczeblu krajowym w wielu państwach członkowskich UE i są objęte niniejszą oceną: acytretyna, adapalen, alitretynoina, izotretynoina, tazaroten i tretynoina. Alitretynoina została również dopuszczona do obrotu w ramach procedury scentralizowanej jako Panretin do leczenia zmian skórnych u pacjentów chorych na AIDS z mięśniakiem Kaposiego (rodzaj raka skóry). Beksaroten został dopuszczony do obrotu w ramach procedury scentralizowanej jako Targretin do leczenia chłoniaka skórno T-komórkowego (CTCL, rzadki nowotwór tkanki limfatycznej).

Dodatkowe informacje na temat procedury

Ocena leków zawierających retinoidy rozpoczęła się w dniu 8 lipca 2016 r. na wniosek Wielkiej Brytanii zgodnie z [artykułem 31 dyrektywy 2001/83/WE](#).

Jako pierwszy ocenę przeprowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), odpowiedzialny za ocenę bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi, który wydał odpowiednie zalecenia. Zalecenia wydane przez PRAC zostały przesłane do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), odpowiedzialnego za kwestie dotyczące leków stosowanych u ludzi, który przyjął opinię Agencji.

Opinia Komitetu zostanie przekazana do Komisji Europejskiej, która w odpowiednim czasie wyda ostateczną, prawnie wiążącą decyzję obowiązującą we wszystkich państwach członkowskich UE.