



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 Marzo 2018
EMA/165360/2018

Aggiornamento delle misure di prevenzione della gravidanza durante l'utilizzo dei retinoidi.

Un'avvertenza relativa al possibile rischio di disturbi neuropsichiatrici sarà inserita negli stampati di tutti i retinoidi orali.

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha completato la revisione dei medicinali a base retinoidi e ha confermato che è necessario l'aggiornamento delle misure di prevenzione della gravidanza. Inoltre, un'avvertenza sul possibile rischio di disturbi neuropsichiatrici (quali depressione, ansia e cambiamenti di umore) sarà inserita negli stampati dei retinoidi orali (quelli assunti per bocca).

I Retinoidi comprendono come principi attivi: acitretina, adapalene, alitretinoina, bexarotene, isotretinoina, tazarotene e tretinoina. Sono assunti per via orale o applicati come creme o gel per il trattamento di diverse condizioni che interessano principalmente la pelle, tra cui acne grave e psoriasi. Alcuni retinoidi sono anche usati per trattare alcune forme di cancro.

La revisione ha confermato che i retinoidi orali possono danneggiare il feto e non devono essere usati durante la gravidanza. Inoltre, i retinoidi per via orale quali: acitretina, alitretinoina e isotretinoina, che sono utilizzati per il trattamento di diverse condizioni che interessano principalmente la pelle, devono essere assunti dalle donne in età fertile in accordo alle nuove condizioni previste dal programma di prevenzione della gravidanza.

I retinoidi topici (quelli applicati sulla pelle) non devono essere utilizzati durante la gravidanza e dalle donne che pianificano di avere un bambino.

Maggiori informazioni sono disponibili di seguito.

Per quanto riguarda il rischio di disturbi neuropsichiatrici, le limitazioni dei dati disponibili non hanno permesso di stabilire chiaramente se tale rischio sia dovuto o meno all'uso di retinoidi. Tuttavia, considerando che i pazienti con gravi patologie cutanee possono essere più vulnerabili ai disturbi neuropsichiatrici a causa della natura della malattia, gli stampati dei retinoidi orali saranno aggiornati per inserire un'avvertenza su questo possibile rischio. I dati disponibili suggeriscono che i retinoidi topici non comportano un rischio di effetti avversi neuropsichiatrici e, pertanto, non è necessario aggiungere ulteriori avvertenze alle informazioni del prodotto.



La revisione dei retinoidi è stata effettuata dal Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA, che ha valutato i dati disponibili, tra cui studi scientifici pubblicati, i report delle reazioni avverse post-marketing e le informazioni aggiuntive raccolte dalle parti interessate.

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha ora approvato le raccomandazioni del PRAC e ha adottato il parere definitivo dell'Agenzia. Il parere del CHMP sarà inoltrato alla Commissione Europea, che emetterà una decisione finale legalmente vincolante che sarà applicata in tutti gli Stati Membri UE.

Informazioni per i pazienti

- I farmaci retinoidi, utilizzati principalmente per il trattamento di malattie della pelle come l'acne grave, sono dannosi per il nascituro se assunti durante la gravidanza.
- I retinoidi orali (assunti per via orale) non devono essere utilizzati durante la gravidanza
- Inoltre, i retinoidi orali acitretina, alitretinoina e isotretinoina non devono essere assunti dalle donne in età fertile, a meno che non siano soddisfatte le condizioni previste dal programma di prevenzione della gravidanza.
- Il programma di prevenzione della gravidanza per l'acitretina, l'alitretinoina e l'isotretinoina includerà:
 - test di gravidanza prima, durante e dopo l'interruzione del trattamento;
 - la necessità di utilizzare almeno un metodo efficace di contraccezione durante e dopo il trattamento;
 - un “modulo di accettazione” per confermare che è stata data una consulenza appropriata ai pazienti;
 - una “carta promemoria per il paziente” in cui si riporta che il medicinale non deve essere usato durante la gravidanza e che include informazioni sul test di gravidanza e sulla necessità di utilizzare un metodo contraccettivo efficace.
 - Le informazioni di cui sopra saranno anche incluse nel foglio illustrativo e un'avvertenza evidenziata in un riquadro sarà aggiunta sul confezionamento esterno del medicinale.
 - I retinoidi topici (applicati sulla pelle) hanno meno probabilità di causare danni al nascituro. Tuttavia, per precauzione, non devono essere utilizzati durante la gravidanza e dalle donne che pianificano di avere un bambino.
 - Con i retinoidi orali, potrebbero esserci possibili rischi di disturbi come depressione e ansia. Le avvertenze saranno incluse nel foglio illustrativo dei retinoidi orali, oltre a segni e sintomi a cui dovrebbero prestare attenzione i pazienti e i loro famigliari (come i cambiamenti di umore o del comportamento).
 - I pazienti che hanno dubbi devono parlare con il loro medico o il farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

La revisione dei dati disponibili sulla teratogenicità e sui disturbi neuropsichiatrici con farmaci retinoidi ha concluso che è necessario rafforzare le raccomandazioni per la prevenzione della gravidanza e sensibilizzare sui possibili rischi neuropsichiatrici.

- I retinoidi orali (acitretina, alitretinoina, bexarotene, isotretinoina, e tretinoina) sono altamente teratogeni e non devono essere utilizzati durante la gravidanza.
- Acitretina, alitretinoina e isotretinoina devono essere utilizzati in accordo alle condizioni previste dal programma di prevenzione della gravidanza (PPP) per tutte le donne in età fertile. Questi includono:
 - una valutazione della possibilità per ciascuna donna di avere una gravidanza;
 - test di gravidanza prima di iniziare, durante e dopo il trattamento;
 - la necessità di utilizzare almeno un metodo efficace di contraccezione durante e dopo il trattamento;
 - un “modulo di riconoscimento del rischio” per i pazienti ed i prescrittori da completare per confermare che è stata fornita e compresa una consulenza appropriata.
- Per bexarotene e tretinoina orale si ritiene che, alla luce della popolazione target e dell'indicazione oncologica, soggetta a cure specialistiche in ambito ospedaliero, non sia necessaria l'implementazione di un PPP.
- Un materiale educativo aggiornato sarà fornito per guidare la conoscenza sui rischi dei retinoidi orali prima di prescrivere l'acitretina, l'alitretinoina e l'isotretinoina a donne in età fertile.
- Per i retinoidi topici (adapalene, alitretinoina, isotretinoina, tazarotene e tretinoina), i dati disponibili mostrano che l'assorbimento sistemico è trascurabile a seguito dell'applicazione topica e che è improbabile che questi prodotti causino danni al feto. Tuttavia, per precauzione, i retinoidi topici sono controindicati nelle donne in gravidanza e nelle donne che pianificano una gravidanza.
- Casi di depressione, ansia aggravata dalla depressione e alterazioni dell'umore sono stati riportati raramente in pazienti che assumevano retinoidi orali. Le prove fornite dagli studi scientifici pubblicati e dai singoli casi clinici sono contrastanti e molti studi pubblicati presentano una serie di limitazioni. Su questa base, non è stato possibile identificare un chiaro aumento del rischio di disturbi neuropsichiatrici in persone che assumono retinoidi orali rispetto a quelli che non li assumono.
- Tuttavia, poiché i gravi disturbi della pelle aumentano di per sé il rischio di disturbi psichiatrici, un'avvertenza su questo possibile rischio viene inserita nelle informazioni sul prodotto per i retinoidi orali.
- I pazienti che assumono retinoidi orali devono essere informati che potrebbero verificarsi cambiamenti nel loro umore e / o comportamento e che loro e le loro famiglie dovrebbero essere attenti a questi cambiamenti e informare il loro medico se ciò si verifica.
- I pazienti trattati con retinoidi orali devono essere monitorati per segni e sintomi di depressione e indirizzati ad un trattamento appropriato, se necessario. Prestare particolare attenzione ai pazienti con storia di depressione.

- Per i retinoidi applicati per via topica (adapalene, alitretinoina, isotretinoina, tazarotene e tretinoina), l'assorbimento sistemico è trascurabile e difficilmente provocherà disturbi psichiatrici.
- Ulteriori informazioni saranno disponibili a livello nazionale nel momento in cui le raccomandazioni saranno implementate.

Ulteriori informazioni sui medicinali

I retinoidi sono derivati della vitamina A disponibili in capsule da assumere per bocca o come crema o gel da applicare sulla pelle. I retinoidi assunti oralmente sono usati per il trattamento di varie forme di acne grave, grave eczema alle mani che non risponde al trattamento con i corticosteroidi, gravi forme di psoriasi e altre condizioni della pelle, e per alcuni tipi di cancro. I retinoidi topici sono usati per trattare varie forme di patologie della pelle che includono l'acne da lieve a moderata.

I seguenti retinoidi sono stati autorizzati con la procedura nazionale in diversi Stati Membri europei e sono inclusi in questo riesame: acitretina, adapalene, alitretinoina, isotretinina, tazarotene e tretinoina. L'alitretinoina è stata anche autorizzata a livello centralizzato col nome di Panretin per il trattamento di lesioni della pelle nei pazienti affetti da AIDS con il sarcoma di Kaposi (un tipo di cancro della pelle). Il bexarotene è stato autorizzato con procedura centralizzata col nome di Targretin per il trattamento del linfoma cutaneo a cellule T (CTCL, una rara forma di tumore del tessuto linfatico).

Ulteriori informazioni sulla procedura

Il riesame dei retinoidi è stato iniziato in seguito alla richiesta del Regno Unito l'8 luglio 2016, ai sensi dell'articolo 31 della Direttiva 2001/83/EU.

Il riesame è stato effettuato dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), il Comitato responsabile per la valutazione dei problemi di sicurezza inerenti i farmaci per uso umano, il quale ha emesso una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC sono state poi trasmesse al Comitato per i Prodotti Medicinali per uso Umano (CHMP), responsabile delle questioni inerenti medicinali per uso umano, che ha adottato l'opinione dell'Agenzia Europea dei Medicinali. Il parere del CHMP sarà inoltrato alla Commissione Europea, che emetterà una decisione finale legalmente vincolante che sarà applicata in tutti gli Stati Membri.