



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2018. június 21.
EMA/261767/2018

A retinoidok alkalmazása alatti terhességmegelőzésre vonatkozó frissített intézkedések

A neuropszichiátriai zavarok lehetséges kockázatára vonatkozó figyelmeztetés a belsőleges retinoidokra is érvényes

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) befejezte a retinoid gyógyszerek felülvizsgálatát és megerősítette, hogy a terhességmegelőzésre vonatkozó intézkedések megújítása szükséges. Továbbá, a neuropszichiátriai zavarok (mint például depresszió, szorongás és hangulatingadozás) kialakulásának lehetőségére vonatkozó figyelmeztetés a belsőleges (szájon át szedett) retinoidok felírására vonatkozó információ részét fogja képezni.

A retinoidok hatóanyaga az acitretin, az adapalén, az alitretinoin, a bexarotén, az isotretinoin, a tazarotén és a tretinoin. Szájon át bevehető formában, illetőleg krém vagy gél formájában alkalmazzák számos, döntően a bőrt érintő betegség kezelésére, beleértve a súlyos aknét és a psoriasist. Néhány retinoid bizonyos daganattípusok kezelésére is alkalmazható.

A felülvizsgálat megerősítette, hogy a belsőleges retinoidok veszélyesek lehetnek a magzatra nézve és terhesség során nem alkalmazhatók. Továbbá, a döntően a bőrt érintő betegségek kezelésére használt belsőleges retinoidok (acitretin, alitretinoin és isotretinoin) alkalmazása fogamzóképes nőknél az új terhességmegelőző program feltételei alapján lehetséges.

A helyileg (azaz a bőrön) alkalmazott retinoidok alkalmazása is tilos terhesség alatt és azoknál a nőknél, akik terhességet terveznek.

További információ alább áll rendelkezésre.

A neuropszichiátriai zavarok kockázatának tekintetében a rendelkezésre álló adatok korlátai nem tették lehetővé, hogy egyértelműen megállapítsák, hogy a kockázat a retinoidok alkalmazásának a következménye-e. Azonban, figyelembe véve, hogy a súlyos bőrbetegségben szenvedő betegek a betegség jellegéből fakadóan kiszolgáltatottabbak a neuropszichiátriai zavaroknak, a belsőleges retinoidok felírására vonatkozó információk frissítésre kerülnek, hogy tartalmazzák a lehetséges kockázatra vonatkozó figyelmeztetést. A rendelkezésre álló adatok alapján a helyileg alkalmazott retinoidok nem járnak a neuropszichiátriai mellékhatás kockázatával, ezért további figyelmeztetéssel nem szükséges kiegészíteni a felírásra vonatkozó információkat.

A retinoidok felülvizsgálatát az EMA farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottsága (PRAC) végezte. Értékelte a rendelkezésre álló adatokat, beleértve a publikált szakirodalmat, a forgalomba hozatal utáni



jelentéseket és további, az érdekképviselési találkozóról begyűjtött információt és írásos beadványokat.

Az EMA emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) jóváhagyta a PRAC ajánlásait és elfogadta az Ügynökség végső véleményét. A CHMP véleménye továbbításra kerül az Európai Bizottsághoz, amely az Európai Unió egész területére érvényes, végleges, jogilag kötelező határozatot fog kiadni.

Tájékoztató a betegek számára

- A döntően bőrbetegségek – például súlyos akne – kezelésére alkalmazott retinoid gyógyszerek terhesség alatti szedése veszélyezteti a magzatot.
- A belsőleges (szájon át bevehető) retinoidok terhesség alatt nem alkalmazhatók.
- Továbbá, a belsőleges retinoidok (acitretin, alitretinoin és isotretinoin) nem alkalmazhatók fogamzóképes nőknél, kivéve ha teljesülnek a speciális terhességmegelőző program feltételei.
- A terhességmegelőzési program az acitretin, az alitretinoin és az isotretinoin alkalmazása esetén az alábbiakat fogja tartalmazni:
 - terhességi teszt a kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés befejezését követően;
 - legalább egy hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazásának szükségessége a kezelés alatt és a kezelést követően;
 - egy „elismerő nyilatkozat”, mely igazolja, hogy a betegek számára megfelelő tanácsadást biztosítottak;
 - egy „betegeknek szóló figyelmeztető kártya”, melyen az áll, hogy terhesség alatt tilos a gyógyszer alkalmazása, valamint információt tartalmaz a terhességi tesztekre és a hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazásának szükségességére vonatkozóan.
- A fenti információkat a betegtájékoztató is tartalmazni fogja, a külső csomagoláson pedig egy bekeretezett figyelmeztetés is meg fog jelenni.
- A helyileg (a bőrön) alkalmazott retinoidok kisebb valószínűséggel károsítják a magzatot. Azonban, elővigyázatosságból, alkalmazásuk tilos terhesség alatt és azoknál a nőknél, akik terhességet terveznek.
- A belsőleges retinoidoknál fennállhat például a depresszió és a szorongás kockázata. A figyelmeztetéseket, valamint a betegek és családjuk részéről figyelendő tüneteket és jeleket is (mint például a hangulat vagy viselkedés változása) a belsőleges retinoidok betegtájékoztatója fogja tartalmazni.
- Amennyiben a betegeknek kérdése merülne fel, forduljanak orvosukhoz vagy gyógyszerészükhöz.

Tájékoztató az egészségügyi szakemberek számára

A retinoid gyógyszerekkel kapcsolatos teratogenitásra és neuropszichiátriai zavarokra vonatkozó rendelkezésre álló adatok áttekintése alapján megállapítható, hogy szükséges a terhességmegelőzésre vonatkozó ajánlások szigorítása és a lehetséges neuropszichiátriai kockázatra irányuló figyelem felhívása.

- A belsőleges retinoidok (acitretin, alitretinoin, bexarotén, isotretinoin és tretinoin) nagyon teratogének és terhesség alatt nem alkalmazhatók.

- Az acitretin, az alitretinoin és az isotretinoin alkalmazása minden fogamzóképes nőnél a terhességmegelőző program feltételei alapján lehetséges. Ezek közé tartoznak az alábbiak:
 - minden nő esetén a teherbeesés lehetőségének vizsgálata;
 - terhességi teszt a kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt és a kezelés után;
 - legalább egy hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazásának szükségessége a kezelés alatt és a kezelést követően;
 - egy átolvasandó „kockázatelismerő nyilatkozat” a betegek és a gyógyszert felíró orvosok számára, mely igazolja, hogy megfelelő tanácsadást nyújtottak, és azt a betegek meg is értették;
- A bexarotén és a belsőleges tretinoin esetén a célcsoportot figyelembe véve, illetve mivel onkológiai javallattal kórházban, szakorvosi ellátás keretében történik a kezelés, úgy vélik, hogy a terhességmegelőző program megvalósítása nem szükséges.
- Frissített oktatási anyagot fognak biztosítani, mely segíti a belsőleges retinoidok kockázatainak megbeszélését az acitretin, az alitretinoin és az isotretinoin fogamzóképes nőknek történő felírása előtt.
- A helyileg alkalmazott retinoidok (adapalén, alitretinoin, isotretinoin, tazarotén és tretinoin) esetén a rendelkezésre álló adatok alapján a szisztémás felszívódás elhanyagolható a helyi alkalmazást követően, és nem valószínű, hogy ezen készítmények magzatkárosodást okoznak. Azonban, elővigyázatosságból, a helyileg alkalmazott retinoidok alkalmazása terhes nőknél és terhességet tervező nőknél ellenjavallt.
- A belsőleges retinoidokat szedő betegeknél ritkán jelentettek depressziós, depresszió által súlyosított szorongásos és hangulatingadozásos eseteket. A publikált szakirodalomból és egyedi esetjelentésekből nyert bizonyítékok ellentmondóak, továbbá a publikált vizsgálatok jelentős része számos korláttal bír. Ezért a belsőleges retinoidokat szedő, és nem szedő betegek neuropszichiátriai zavarokra vonatkozó kockázatának növekedését nem tudták egyértelműen igazolni.
- Azonban, mivel a súlyos bőrbetegségek önmagukban növelik a pszichiátriai rendellenességek kockázatát, a belsőleges retinoidok beteg tájékoztatója tartalmaz erre a lehetséges kockázatra vonatkozó figyelmeztetést.
- A belsőleges retinoidokat szedő betegeket tájékoztatni kell arról, hogy hangulatukban és/vagy viselkedésükben változást tapasztalhatnak, valamint hogy nekik és családjuknak figyelni kell erre, és amennyiben ilyen változást észlelnek, forduljanak kezelőorvosukhoz.
- A belsőleges retinoidokkal kezelt betegeknél monitorozni kell a depresszió jeleit és tüneteit, és amennyiben szükséges, megfelelő kezelést kell biztosítani számukra. Fokozott figyelemmel kell eljárni azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében depresszió szerepel.
- A helyileg alkalmazott retinoidok (adapalén, alitretinoin, isotretinoin, tazarotén és tretinoin) esetén a szisztémás felszívódás elhanyagolható, és nem valószínű, hogy pszichiátriai rendellenességet okoznak.
- További információ az ajánlások teljesítését követően, idővel az egyes nemzetek szintjén lesz elérhető.

További információk a gyógyszerről

A retinoidok A-vitamin-származékok, melyek szájon át bevehető kapszula és a bőrön alkalmazott krém és gél formájában kaphatóak. A szájon át bevehető retinoidokat a súlyos akne különböző formáinak, a kortikoszteroid kezelésre nem reagáló súlyos, kézen jelentkező ekzémának, a psoriasis súlyos formáinak és más bőrbetegségeknek, és bizonyos daganat típusoknak a kezelésre alkalmazzák. A bőrön alkalmazott retinoidokat különböző bőrbetegségek kezelésére alkalmazzák, mint például enyhe és közepesen súlyos akne.

Az alábbi retinoidokat az EU számos tagállamában nemzeti szinten engedélyezték és ezen felülvizsgálat tárgyát képezik: acitretin, adapalén, alitretinoin, isotretinoin, tazarotén és tretinoin. Az alitretinoint központilag is engedélyezték Panretin néven, a Kaposi-szarkómával (a bőrdaganatok egyik típusa) járó AIDS betegségben szenvedő betegek bőrelváltozásainak kezelésére. A bexarotént központilag, Targretin néven a kután T-sejtes limfóma (CTCL, a nyirokszövet egyik ritka daganata) kezelésére engedélyezték.

További információk az eljárásról

A retinoid tartalmú gyógyszerek felülvizsgálata az Egyesült Királyság kérelme alapján 2016. július 8-án kezdődött [a 2001/83/EK irányelv 31. cikke alapján](#).

A felülvizsgálatot először a farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottság (PRAC), az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek biztonságossági kérdéseinek értékeléséért felelős bizottság végezte, amely egy sor ajánlást adott ki. A PRAC ajánlások továbbításra kerültek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságához (CHMP), amely felelős az emberi felhasználásra szánt gyógyszereket érintő kérdésekben, és amely elfogadta az Ügynökség véleményét.

A CHMP véleménye továbbításra került az Európai Bizottsághoz, amely 2018. 06. 21-én/-án az EU minden tagállamában érvényes, végleges, jogilag kötelező határozatot adott ki.