

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA
CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Retinoidi (acitretina, adapalene, alitretinoina, bexarotene, isotretinoina, tazarotene e tretinoina) – aggiornamento su teratogenicità e disturbi neuropsichiatrici

03/09/2018

Gentile Dottoressa / Dottore,

Aurobindo Pharma (Italia) Srl, Difa Cooper Spa, Galderma Italia Spa, Stiefel Laboratories Legacy (Ireland) Ltd, Meda Pharma Spa, Fidia Farmaceutici SpA, ISDIN srl, Pierre Fabre Italia Spa, Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. e Eisai Ltd in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali e l'Agenzia Italiana del Farmaco desiderano informarla di quanto segue:

Riassunto Teratogenicità

- I retinoidi orali sono altamente teratogeni e non devono essere usati durante la gravidanza.
- I retinoidi orali acitretina, alitretinoina e isotretinoina devono essere usati in accordo con le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza (PPP) per tutte le donne potenzialmente fertili.
- Prima di prescrivere acitretina, alitretinoina e isotretinoina, discuta dei rischi correlati con i medicinali contenenti retinoidi orali, con le pazienti, utilizzando i materiali educazionali aggiornati.
- Come precauzione, anche i retinoidi topici sono controindicati in donne in gravidanza e in donne che pianificano una gravidanza.

Disturbi Neuropsichiatrici

- Sono stati riportati raramente casi di depressione, aggravamento della depressione, ansia e alterazioni dell'umore in pazienti in trattamento con retinoidi orali.
- Avvisi i pazienti in trattamento con retinoidi orali che possono avere alterazioni dell'umore e/o del comportamento e che loro e le loro famiglie devono stare attenti a queste alterazioni e parlare con il loro medico se si verificano.
- Monitori tutti i pazienti trattati con retinoidi orali per segni e sintomi di depressione e, se necessario, li indirizzi ad un trattamento appropriato. Particolare attenzione deve essere prestata ai pazienti con un'anamnesi di depressione.

Considerazioni sulla problematica di sicurezza

I medicinali contenenti retinoidi sono disponibili in forme orali e topiche e sono ampiamente utilizzati per trattare varie forme di acne, eczema cronico grave delle mani che non risponde ai corticosteroidi, forme gravi di psoriasi e disturbi della cheratinizzazione. La tretinoina può anche essere usata per il trattamento della leucemia promielocitica, e il bexarotene è utilizzato nel trattamento delle manifestazioni cutanee dello stadio avanzato del linfoma cutaneo a cellule T. A seguito di una recente revisione approfondita di tutti i dati pertinenti, il Comitato Europeo per la Valutazione dei Rischi nell'ambito della Farmacovigilanza (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ha rafforzato le informazioni sulla teratogenicità e i disturbi neuropsichiatrici destinate ai pazienti e agli operatori sanitari (mediante le informazioni sul medicinale e i materiali educazionali).

Rischio teratogeno

I retinoidi orali (acitretina, alitretinoina, bexarotene, isotretinoina e tretinoina) sono altamente teratogeni.

L'uso di acitretina, alitretinoina e isotretinoina in donne potenzialmente fertili deve essere conforme alle condizioni previste dal Programma di Prevenzione della Gravidanza (PPP). Per il bexarotene e la tretinoina orale, alla luce delle rispettive indicazioni oncologiche che richiedono cure specialistiche in ambito ospedaliero e della popolazione a cui sono destinati, si ritiene che le attuali misure siano appropriate e pertanto non è necessaria l'implementazione di un PPP.

La revisione ha anche valutato i dati disponibili sulla sicurezza dei retinoidi topici (adapalene, alitretinoina, isotretinoina, tazarotene e tretinoina) durante la gravidanza. I dati mostrano che l'esposizione sistemica a seguito di applicazione topica non è significativa ed è improbabile che questi prodotti possano provocare effetti avversi sul feto. Tuttavia, è anche noto che gli esseri umani sono tra le specie più sensibili alla tossicità da retinoidi. Per tali motivi, si ritiene che un approccio precauzionale sia consigliabile e che l'uso di retinoidi topici debba essere controindicato durante la gravidanza e in donne che pianifichino una gravidanza.

Disturbi neuropsichiatrici

Depressione, aggravamento della depressione, ansia e alterazioni dell'umore sono stati riportati in pazienti trattati con retinoidi orali. Le evidenze disponibili dalla letteratura pubblicata e dalle singole segnalazioni di eventi avversi mostrano risultati discordanti e gli studi pubblicati presentano delle limitazioni. Pertanto, non è stato possibile identificare con chiarezza un incremento del rischio di disturbi psichiatrici nelle persone che assumono retinoidi orali rispetto a quelle che non li assumono. Inoltre, è noto che pazienti con disturbi gravi della pelle abbiano già di per sé un aumentato rischio di disturbi psichiatrici. Si raccomanda che i pazienti che assumono retinoidi orali siano allertati della possibilità di soffrire di cambiamenti d'umore e del comportamento e che devono parlarne con il proprio medico, se questo avviene. I pazienti che mostrino segni di depressione devono essere indirizzati ad un trattamento appropriato, se necessario. Si deve prestare particolare attenzione ai pazienti trattati con retinoidi orali con anamnesi di depressione e tutti i pazienti devono essere monitorati per i segni di depressione.

La revisione ha valutato inoltre i dati disponibili relativi ai retinoidi topici (adapalene, alitretinoina, isotretinoina, tazarotene e tretinoina). I dati indicano che, in seguito all'applicazione topica, l'esposizione sistemica sia trascurabile ed è improbabile che provochi un rischio di disturbi psichiatrici.

Le informazioni sul prodotto saranno aggiornate per includere i risultati di questa revisione. Il materiale educativo per i retinoidi orali è in corso di preparazione e di distribuzione a medici prescrittori, farmacisti e pazienti.

Invito alla segnalazione

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa> o direttamente on-line all'indirizzo <http://www.vigifarmaco.it>.

- **L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio-rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.**
- **Le Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso**
- **La presente Comunicazione viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.**

Allegato (solo per i retinoidi orali, senza indicazione oncologica) – Condizioni del PPP per i retinoidi orali acitretina, alitretinoina e isotretinoina

Il programma di prevenzione della gravidanza per i retinoidi orali è stato aggiornato e armonizzato allo scopo di fornire informazioni chiare e concise sia agli operatori sanitari che ai pazienti. Ogni utilizzo di acitretina, alitretinoina e isotretinoina in pazienti femmine a rischio di gravidanza deve essere in conformità al Programma di Prevenzione della Gravidanza. Le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza richiedono che i prescrittori si accertino che ciascuna paziente comprenda che:

- I retinoidi orali mettono a rischio il feto e non devono essere assunti durante la gravidanza;
- La paziente deve usare un metodo contraccettivo efficace senza interruzione per almeno un mese prima di iniziare la terapia, durante tutto il trattamento e per un mese (a intervalli di 1-3 mesi per 3 anni per l'acitretina) dopo l'interruzione del trattamento;
- La paziente comprende la necessità e accetta di sottoporsi a controlli regolari e a un test di gravidanza prima del trattamento, preferibilmente su base mensile durante il trattamento e un mese dopo aver interrotto il trattamento (intervalli di 1-3 mesi per 3 anni dopo aver interrotto il trattamento con acitretina);
- La paziente deve interrompere immediatamente l'assunzione di acitretina, alitretinoina o isotretinoina e consultare un medico urgentemente se rimane incinta o se pensa di esserlo.