

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### TARGRETIN 75 mg capsule molli bexarotene

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Targretin e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Targretin
3. Come prendere Targretin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Targretin
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Targretin e a cosa serve

Il principio attivo di Targretin, il bexarotene, appartiene a un gruppo di farmaci chiamati retinoidi, simili alla vitamina A. Targretin è indicato per il trattamento dei pazienti con linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) di grado avanzato, che non abbiano risposto ad almeno un trattamento sistemico precedente. Il linfoma cutaneo a cellule T è una malattia nella quale certi tipi di cellule del sistema linfatico chiamati linfociti T diventano cancerosi e colpiscono la cute.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Targretin

##### Non prenda Targretin:

- se è allergico a bexarotene o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è in gravidanza o allatta al seno, se è in età fertile e non adotta alcun metodo contraccettivo efficace.
- se soffre o ha sofferto di pancreatite, iperlipemia non controllata (elevati colesterolo o trigliceridi nel sangue), ipervitaminosi A, patologia tiroidea non controllata, insufficienza della funzione del fegato o infezione generalizzata in atto.

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Targretin

- se ha un'ipersensibilità nota ai retinoidi (simili alla vitamina A), è ha una malattia del fegato, presenta iperlipemia (elevati colesterolo o trigliceridi nel sangue) o assume farmaci che potrebbero provocare un aumento dei grassi nel sangue, è affetto da diabete mellito non controllato, soffre o ha sofferto di disturbi alla cistifellea o al dotto biliare, eccede nel consumo di alcool.
- se ha avuto in passato problemi di salute mentale compresi depressione, tendenze aggressive o cambiamenti dell'umore, perché l'assunzione di Targretin può avere effetti sull'umore

Prima di iniziare la terapia, potrà essere necessario eseguire test di determinazione dei grassi nel sangue a digiuno, da ripetere a intervalli settimanali e successivamente mensili per tutta la durata della terapia.

Prima di iniziare la terapia le verranno fatti degli esami del sangue per stabilire la funzionalità del fegato e della tiroide e accertare la quantità di globuli rossi e di globuli bianchi nel sangue, e poi questi verranno controllati durante la terapia.

Nel caso lei abbia disturbi della vista durante la terapia, le verranno fatti degli esami periodici agli occhi.

Si esponga al sole il meno possibile ed eviti l'esposizione alle lampade solari.

Non assuma integratori di vitamina A in dosi giornaliere superiori a 15.000 Unità Internazionali durante il trattamento.

Problemi di salute mentale Potrebbe non accorgersi di alcuni cambiamenti nel suo umore e nel suo comportamento, quindi è molto importante che dica ad amici e familiari che questo medicinale può avere effetti sull'umore e sul comportamento. Queste persone potrebbero accorgersi dei cambiamenti e aiutarla a identificare eventuali problemi di cui dovrà parlare con il medico.

### **Bambini e adolescenti**

Targretin non deve essere utilizzato da bambini o adolescenti.

### **Altri medicinali e Targretin**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, quali

- chetoconazolo e itraconazolo (per infezioni fungine),
- eritromicina, claritromicina e rifampicina (per infezioni batteriche),
- fenitoina e fenobarbital (per accessi convulsivi),
- gemfibrozil (per ridurre l'elevato livello di grassi nel sangue, quali colesterolo e trigliceridi),
- integratori di vitamina A, inibitori della proteasi (per infezioni virali),
- tamoxifene (per alcune forme di cancro),
- desametasone (per stati infiammatori), insulina, medicinali che favoriscono la secrezione di insulina o che aumentano la sensibilità all'insulina (usati contro il diabete mellito).
- Questo è molto importante, perché quando si prendono diversi medicinali contemporaneamente, il loro effetto può essere indebolito o rafforzato a seconda dei casi.

### **Targretin con cibi e bevande**

Targretin deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo 3). Se consuma regolarmente pompelmo o succo di pompelmo, è opportuno che consulti il medico, in quanto tali sostanze sono potenzialmente in grado di alterare la risposta dell'organismo alla terapia con Targretin.

### **Gravidanza e allattamento**

Targretin può causare danni al feto. Non deve prendere Targretin se è incinta o se sta allattando al seno. Se lei è incinta o sta allattando oppure se pensa di poter essere incinta o lo sta programmando si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale. Se lei è fertile, cioè ha la possibilità di rimanere incinta, deve fare un test di gravidanza una settimana prima di iniziare la terapia per escludere che lei sia incinta. A partire da un mese prima dell'inizio della terapia con Targretin fino a un mese dopo che l'avrà terminata, dovrà sempre usare dei contraccettivi efficaci. Si raccomanda di usare insieme due metodi contraccettivi affidabili. Se utilizza un metodo di contraccezione ormonale (per esempio, la pillola contraccettiva), è opportuno che consulti il medico.

Se lei è un uomo e la sua partner è in gravidanza o in età fertile, durante la terapia con bexarotene e per almeno un mese dopo l'assunzione dell'ultima dose, deve sempre far uso del preservativo nei rapporti sessuali.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non è noto se Targretin possa avere effetti sulla capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari. Se avverte disturbi alla vista o capogiri, è opportuno che non guidi veicoli o utilizzi macchinari.

### **Targretin contiene Sorbitolo e idrossianisolo butilato**

Targretin contiene una piccola quantità di sorbitolo (un tipo di zucchero). Se lei ha un'intolleranza a qualche zucchero informi il medico prima di prendere questo medicinale.

L'idrossianisolo butilato può causare irritazione alle mucose. Pertanto, le capsule di Targretin devono essere ingoiate intere e non masticate.

## **3. Come prendere Targretin**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico.

Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. La dose che il medico le ha prescritto è quella adatta a lei. La dose raccomandata è in genere un numero da 4 a 10 capsule da prendere una volta al giorno.

Prenda il numero di capsule che le ha prescritto il medico ogni giorno alla stessa ora insieme al pasto.

Le capsule si possono prendere o immediatamente prima, o durante o subito dopo il pasto, a seconda delle preferenze. Le capsule devono essere ingoiate intere e non masticate.

### **Durata del trattamento con Targretin**

Benché diversi pazienti abbiano un miglioramento nelle prime settimane, la maggior parte ha bisogno di diversi mesi di trattamento o più per poter migliorare.

### **Se prende più Targretin di quanto deve**

Se ha preso più della dose di Targretin prescritta deve rivolgersi al medico.

### **Se dimentica di prendere Targretin**

Se si dimentica di prendere una dose, prenda la sua dose giornaliera al pasto successivo, e riprenda il giorno dopo con la dose abituale. Non prenda una dose doppia in uno stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose del giorno prima.

### **Se interrompe il trattamento con Targretin**

Il medico deve decidere per quanto tempo deve prendere Targretin e quando può interrompere il trattamento. Non smetta di prendere il farmaco fino a quando il medico le consiglia di farlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Se avverte qualche peggioramento nel suo stato di salute mentre sta prendendo Targretin, consulti il medico il prima possibile. A volte è necessario aggiustare la dose o interrompere la terapia. Il medico le consiglierà cosa fare.

Quelli che seguono sono effetti indesiderati riportati da pazienti con linfoma cutaneo a cellule T trattati con la dose iniziale raccomandata.

Molto comuni (che possono verificarsi in più di 1 su 10 pazienti trattati):

Conta leucocitaria bassa (basso numero di globuli bianchi nel sangue)

Abbassamento del livello di ormoni tiroidei

Aumento dei grassi nel sangue (trigliceridi e colesterolo)

Reazioni cutanee (prurito, arrossamento, irritazione, desquamazione della pelle)

Mal di testa, stanchezza, indolensimento

Comuni (che possono verificarsi fino a 1 su 10 pazienti trattati):

Conta eritrocitaria bassa (basso numero di globuli rossi nel sangue), ingrossamento dei linfonodi, peggioramento del linfoma  
Disturbi della tiroide  
Aumento degli enzimi del fegato, disfunzioni renali, bassa quantità di proteine nel sangue, aumento di peso  
Insonnia, capogiri, ridotta sensibilità cutanea  
Secchezza dell'occhio, sordità, abnorme sensibilità dell'occhio, inclusa irritazione e pesantezza  
Gonfiore alle gambe e alle braccia  
Nausea, diarrea, bocca secca, labbra secche, perdita dell'appetito, stitichezza, eccesso di gas nell'intestino, test anormali della funzionalità del fegato, vomito  
Pelle secca, disturbi della pelle, caduta dei capelli, piaghe, acne, ispessimento della pelle, noduli cutanei, aumento della sudorazione  
Dolori alle articolazioni, dolori alle ossa, dolori muscolari  
Brividi, dolori addominali, reazioni allergiche, infezione

Non comuni (che possono verificarsi fino a 1 su 100 pazienti trattati):

Anomalie del sangue: eosinofilia, leucocitosi, linfocitosi, porpora, aumento o diminuzione delle piastrine nel sangue  
Eccessiva attività della tiroide  
Elevata concentrazione di bilirubina nel sangue, deterioramento della funzione renale, gotta, diminuzione del colesterolo HDL  
Agitazione, difficoltà di mantenimento dell'equilibrio, depressione, aumentata sensibilità cutanea al tatto, abnorme sensibilità nervosa, vertigini  
Alterazione della vista, offuscamento della vista, infiammazione delle palpebre, cataratta, infiammazione della congiuntiva corneale, lesione della cornea, disturbo dell'udito, difetto del campo visivo  
Gonfiore, emorragia, ipertensione, tachicardia, dilatazione visibile delle vene, dilatazione dei vasi sanguigni  
Disturbi gastrointestinali, insufficienza epatica, infiammazione del pancreas  
Alterazione dei capelli e dei peli del corpo (tricosi), herpes (herpes simplex), alterazione delle unghie (onicosi), eritema pustolare, raccolta di siero, cambiamento del colore della pelle  
Indebolimento dei muscoli  
Proteine nelle urine, disfunzione renale  
Dolore alla schiena, infezione cutanea, febbre, infezione da parassiti, anomalie nei parametri di laboratorio, affezione delle membrane mucose, tumore

Rari effetti che causano la morte sono l'infiammazione acuta del pancreas, le emorragie cerebrali e l'insufficienza grave del fegato.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Targretin**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C. Tenere il flacone ben chiuso.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Targretin

Ogni capsula di Targretin contiene 75 mg di bexarotene, il principio attivo. Le capsule contengono anche gli altri ingredienti: macrogol, polisorbato, povidone e idrossianisolo butilato.

L'involucro della capsula è costituito da gelatina, una miscela di sorbitolo speciale e glicerina (glicerina, sorbitolo, sorbitolo anidridi (1,4-sorbitan), mannitolo e acqua), biossido di titanio (E171) e inchiostro per le diciture (alcol SDA 35A (etanolo e acetato di etile), glicole propilenico (E1520), ferro ossido nero (E172), polivinilacetato ftalato, acqua depurata, alcol isopropilico, macrogol 400, ammonio idrossido al 28%).

### Descrizione dell'aspetto di Targretin e contenuto della confezione

Targretin è disponibile in capsule molli per uso orale in un flacone di plastica bianca da 100 capsule.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Eisai Ltd.  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Regno Unito  
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

### Produttore

Eisai Manufacturing Limited  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Regno Unito

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

Eisai SA/NV  
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

#### **Lietuva**

Eisai Ltd.  
Tel. +44 (0)208 600 1400  
(Jungtinė Karalystė)

#### **България**

Eisai Ltd.  
Тел.: + 44 (0)208 600 1400  
(Обединено кралство)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Eisai SA/NV  
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Eisai GesmbH organizační složka  
Tel.: + 420 242 485 839

#### **Magyarország**

Ewopharma Hungary Ltd.  
Tel: +36 1 200 46 50

**Danmark**

Eisai AB  
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Sverige)

**Deutschland**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

**Eesti**

Eisai Ltd.  
Tel: +44 (0)208 600 1400  
(Ühendkuningriik)

**Ελλάδα**

Arriani Pharmaceuticals S.A.  
Τηλ: +30 210 668 3000

**España**

Eisai Farmacéutica, S.A.  
Tel: + (34) 91 455 94 55

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Hrvatska**

Eisai Ltd.  
Tel: +44 (0)208 600 1400  
(Velika Britanija)

**Ireland**

Eisai Ltd.  
Tel: +44 (0)208 600 1400  
(United Kingdom)

**Ísland**

Eisai AB  
Sími: + 46 (0)8 501 01 600  
(Svíþjóð)

**Italia**

Eisai S.r.l.  
Tel: + 39 02 5181401

**Κύπρος**

Eisai Ltd.  
Τηλ: +44 (0)208 600 1400  
(Ηνωμένο Βασίλειο)

**Latvija**

Eisai Ltd.  
Tel: +44 (0)208 600 1400  
(Lielbritānija)

**Malta**

Eisai Ltd.  
Tel: +44 (0)208 600 1400  
(Ir-Renju Unit)

**Nederland**

Eisai B.V.  
Tél/Tel: + 31 (0) 900 575 3340

**Norge**

Eisai AB  
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Sverige)

**Österreich**

Eisai GesmbH  
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

**Polska**

Ewopharma AG Sp. z o.o. Tel: +48 (22) 620 11 71

**Portugal**

Eisai Farmacéutica, Unipessoal Lda  
Tel: + 351 214 875 540

**România**

Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)208 600 1400  
(Marea Britanie)

**Slovenija**

Eisai Ltd.  
Tel: +44 (0)208 600 1400  
(Velika Britanija)

**Slovenská republika**

Eisai GesmbH organizační složka  
Tel.: + 420 242 485 839  
(Česká republika)

**Suomi/Finland**

Eisai AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Ruotsi)

**Sverige**

Eisai AB  
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

**United Kingdom**

Eisai Ltd.  
Tel: +44 (0)208 600 1400

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco



**Allegato IV**

**Conclusioni scientifiche**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **Conclusioni scientifiche**

Il 7 luglio 2016 il Regno Unito ha avviato una procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE scaturita da alcuni dati di farmacovigilanza e ha chiesto al PRAC di riesaminare le misure di routine di minimizzazione dei rischi in vigore per i retinoidi per uso orale e topico al fine di garantire che i dati disponibili e i rischi associati agli effetti teratogeni avversi e ai disturbi neuropsichiatrici siano affrontati in modo accurato e coerente nelle informazioni sul prodotto, ove opportuno e giustificato dai dati. Inoltre, al PRAC è stato chiesto di riesaminare ogni misura supplementare di minimizzazione dei rischi per garantire che siano ottimali in termini di divulgazione di informazioni e di fornitura di una efficace gestione dei rischi sottoposta a un monitoraggio adeguato. Al PRAC è stato chiesto di valutare l'impatto delle problematiche sopra riportate riguardo il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti retinoidi e di emettere una raccomandazione sull'eventualità di mantenere, modificare, sospendere o revocare tali medicinali.

Dopo aver esaminato tutti i dati disponibili per rispondere alle problematiche oggetto di discussione, il PRAC ha adottato una raccomandazione in data 8 febbraio 2018 che è stata quindi esaminata dal CHMP, ai sensi dell'articolo 107 duodecies della direttiva 2001/83/CE.

## **Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC**

Il PRAC ha riesaminato tutti i dati disponibili provenienti da studi preclinici, da dati di farmacovigilanza, dalla letteratura pubblicata e dalle relazioni spontanee riguardo i rischi associati agli effetti teratogeni avversi e ai disturbi neuropsichiatrici causati dai retinoidi orali e topici. Inoltre, nella raccomandazione si è tenuto conto dei pareri dei pazienti e dei professionisti del settore sanitario per quanto riguarda la comunicazione, la consapevolezza e la comprensione dei rischi associati all'assunzione di retinoidi durante la gravidanza e nelle donne in età fertile, nonché dei loro pareri sulle opzioni volte a migliorare la comunicazione sui rischi.

Il riesame conferma i rischi teratogeni già noti associati all'uso di retinoidi orali nelle donne in gravidanza. I dati suggeriscono che il rischio di esiti negativi della gravidanza è maggiormente associato ai retinoidi orali rispetto ai retinoidi topici. I dati sulla tossicità riproduttiva degli animali per i retinoidi orali dimostrano un modello tipico di embriopatia da retinoidi. I dati provenienti da studi sugli esseri umani relativi alle malformazioni congenite in seguito all'esposizione ai retinoidi orali mostrano un rischio significativo di embriopatia da retinoidi (fino al 30 % dei feti esposti); inoltre è noto che circa un terzo delle pazienti in gravidanza esposte a retinoidi orali durante la gravidanza avrà aborti spontanei. La gravidanza è una controindicazione assoluta nell'UE per tutti i retinoidi orali.

Il PRAC ha osservato che, nonostante l'introduzione di misure di prevenzione della gravidanza, tra cui i programmi di prevenzione della gravidanza, continuano a essere riferiti nell'UE casi di gravidanza durante il trattamento con retinoidi orali.

L'osservanza dei programmi di prevenzione della gravidanza è fondamentale per un rapporto rischio/beneficio positivo per questi medicinali; pertanto è stata riesaminata l'adeguatezza delle misure di prevenzione della gravidanza, compresi i programmi di prevenzione della gravidanza, per i retinoidi orali acitretina, alitretinoina e isotretinoina al fine di garantire che i materiali disponibili incentivino efficacemente l'uso della contraccezione, il ricorso a test di gravidanza periodici e la condivisione delle responsabilità tra pazienti, medici e farmacisti nel rispetto delle raccomandazioni e per assicurare che ciò venga comunicato in modo uniforme ed efficace per tutti i medicinali. Inoltre, inseguito al deferimento, sono stati imposti ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio studi specifici per misurare l'efficacia delle modifiche concordate ai programmi di prevenzione della gravidanza.

A tale riguardo, il PRAC ha raccomandato modifiche alle informazioni sul prodotto, tra cui l'armonizzazione delle avvertenze e delle precauzioni d'uso per i retinoidi orali acitretina, alitretinoina e isotretinoina, al fine di rispecchiare il rischio teratogeno associato al loro uso e la comunicazione agli

operatori sanitari tramite una comunicazione diretta. Inoltre, il PRAC ha raccomandato alcune modifiche al materiale didattico per i retinoidi orali (acitretina, alitretinoina e isotretinoina) per garantire che gli operatori sanitari e i pazienti siano informati sui rischi associati ai retinoidi orali (acitretina, alitretinoina e isotretinoina) nelle donne in gravidanza e nelle donne in età fertile e sulle misure necessarie per minimizzare il rischio. Questi comprendono una scheda promemoria per il paziente, una lista di controllo/un modulo di riconoscimento dei rischi per il medico e una lista di controllo per il farmacista che garantiscano la comprensione e il riconoscimento dei rischi da parte degli operatori sanitari che redigono prescrizioni e dei pazienti. Il PRAC ha inoltre raccomandato la distribuzione di materiale didattico attraverso canali elettronici, quali i codici QR e siti web per utilizzare al meglio la tecnologia esistente, tenendo conto della popolazione di pazienti giovani che utilizzano tali prodotti.

Il PRAC ha riconosciuto che l'attuazione dei seguenti elementi del programma di prevenzione della gravidanza deve essere presa in considerazione e concordata a livello nazionale per tenere conto dei diversi sistemi sanitari dell'UE:

- implementazione della regola di validità della prescrizione di 7 giorni, per non incidere sulla legislazione nazionale esistente in cui tale regola esiste;
- firma della lista di controllo del medico/del modulo di riconoscimento del rischio da parte del paziente;
- diffusione della scheda promemoria per il paziente;
- lista di controllo per il farmacista;
- inclusione della tabella degli appuntamenti nella scheda promemoria per il paziente;
- opzione di un pittogramma/simbolo che accompagni la dicitura di avvertenza sulla confezione e che sia incluso nel promemoria visivo sull'imballaggio esterno per avvertire i pazienti del danno per il feto e della necessità di una contraccezione efficace durante l'uso del medicinale.

Il PRAC ha ritenuto che, date le indicazioni oncologiche della tretinoina orale e del bexarotene orale, ulteriori misure di minimizzazione del rischio per questi prodotti per quanto riguarda gli effetti teratogeni, quali il rafforzamento delle informazioni sul prodotto e misure supplementari di minimizzazione del rischio non fornirebbero un valore aggiunto in considerazione della gestione specializzata, della popolazione a rischio e della natura della malattia.

Il PRAC ha osservato che l'esposizione sistemica è trascurabile in seguito all'applicazione topica di retinoidi e che tale esposizione non sembra essere influenzata in misura clinicamente significativa dalla severità o dall'estensione della malattia cutanea. Inoltre, mancano studi che esaminino gli effetti della gravidanza umana sull'assorbimento sistemico dei retinoidi topici. Tuttavia, si è convenuti sul fatto che diversi altri fattori possano contribuire a un aumento dell'esposizione sistemica e che pertanto il rischio non possa essere escluso.

Considerato che gli esseri umani sono le specie più sensibili alla tossicità dei retinoidi e tenuto conto dei limiti dei dati disponibili alla comprensione dell'assorbimento sistemico e dei possibili rischi, il PRAC ritiene che sia opportuno adottare un approccio di estrema cautela. Le indicazioni per i retinoidi topici non sono pericolose per la vita, non vi è alcuna necessità clinica assoluta per il trattamento durante la gravidanza e la gravidanza dovrebbe essere esclusa prima della prescrizione. Il PRAC conclude pertanto che il rapporto rischio/beneficio dei retinoidi topici in gravidanza non è favorevole e raccomanda quindi che l'uso dei retinoidi topici sia controindicato durante la gravidanza e nelle donne che stanno pianificando una gravidanza.

Il PRAC riconosce che i dati disponibili in relazione ai retinoidi orali e alla comparsa di disturbi neuropsichiatrici presentano una serie di importanti limitazioni che impediscono di stabilire una chiara associazione causale. Tuttavia, il PRAC ritiene che i dati dei pazienti presentati in serie di casi, le

segnalazioni spontanee di casi e le esperienze dei singoli pazienti siano da considerare molto importanti. Anche se il rischio di base di disturbi psichiatrici all'interno delle popolazioni di pazienti può essere significativo, è consigliabile che i pazienti che assumono retinoidi orali siano avvertiti riguardo al rischio potenziale di reazioni psichiatriche e dei segni e sintomi da tenere in considerazione. Il PRAC concorda pertanto sul fatto che tutti i retinoidi orali debbano contenere un'avvertenza sul rischio potenziale di disturbi neuropsichiatrici, in linea con alcuni principi fondamentali. I dati sostengono che per l'isotretinoina e l'alitretinoina le informazioni di cui alle sezioni 4.4 e 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto dovrebbero essere in linea con l'esito concordato del deferimento ai sensi dell'articolo 30 del 2003 per l'isotretinoina.

Il PRAC ha inoltre rilevato dati estremamente limitati relativi alle reazioni neuropsichiatriche dopo la somministrazione topica di retinoidi. In considerazione di quanto sopra e dell'esposizione sistemica trascurabile dovuta all'applicazione topica, non si ritengono necessarie ulteriori attività di minimizzazione del rischio.

Nel complesso, il PRAC ha concluso che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti retinoidi rimane favorevole, ma che <l'autorizzazione> <le autorizzazioni> all'immissione in commercio debbano essere modificate sia per i retinoidi per uso orale che per quelli per uso topico, al fine di garantire che i rischi associati agli effetti teratogeni avversi e ai disturbi neuropsichiatrici siano affrontati in modo accurato e coerente, dove appropriato.

### **Motivi della raccomandazione del PRAC**

Considerato che,

- Il comitato per la valutazione dei rischi nell'ambito della farmacovigilanza (PRAC) ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti retinoidi.
- Il PRAC ha considerato tutti i dati presentati, comprese le risposte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, per quanto riguarda la coerenza e l'efficacia delle attuali misure di routine e delle misure supplementari di minimizzazione dei rischi per i medicinali orali e topici contenenti retinoidi in relazione agli effetti teratogeni e ai disturbi neuropsichiatrici. Inoltre, il PRAC ha preso in considerazione le opinioni dei pazienti e degli operatori sanitari in relazione alla loro comprensione e alla consapevolezza del rischio teratogeno associato all'uso di medicinali contenenti retinoidi.
- Per quanto riguarda il rischio teratogeno, il PRAC ha confermato che tutti i retinoidi orali (acitretina, alitretinoina, bexarotene, isotretinoina e tretinoina) sono altamente teratogeni e devono pertanto continuare a essere controindicati durante la gravidanza o nelle donne in età fertile, a meno che queste ultime non utilizzino un metodo contraccettivo efficace. Date le indicazioni e le popolazioni di pazienti che utilizzano acitretina, alitretinoina e isotretinoina, si è ritenuto che qualsiasi uso di questi retinoidi orali in pazienti di sesso femminile a rischio di gravidanza debba essere conforme alle condizioni di un programma di prevenzione della gravidanza. Per la tretinoina e il bexarotene, si è ritenuto che, alla luce delle indicazioni oncologiche, della gestione specialistica in un contesto ospedaliero e della popolazione a rischio, le misure esistenti di minimizzazione dei rischi fossero adeguate e proporzionate.
- Il PRAC ha inoltre deciso che è necessario armonizzare e razionalizzare ulteriormente le misure previste dal programma di prevenzione della gravidanza, compreso il materiale didattico associato per i retinoidi orali acitretina, alitretinoina e isotretinoina, al fine di garantire che siano ottimali per sostenere le discussioni tra pazienti e operatori sanitari sui rischi e sulle misure di minimizzazione dei rischi associate.

- Il PRAC ha anche deciso che per i retinoidi per via orale acitretina, alitretinoina e isotretinoina dovesse essere condotto uno studio sull'uso dei medicinali insieme a un'indagine complementare per valutare l'efficacia delle nuove misure proposte per la minimizzazione dei rischi.
- Inoltre, è stata considerata adeguata una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) per tutti i retinoidi orali e topici.
- Per quanto riguarda il rischio teratogeno dei retinoidi topici (adapalene, alitretinoina, isotretinoina, tretinoina e tazarotene), il PRAC ha deciso che i dati disponibili indicano che, dopo l'applicazione topica, l'esposizione sistemica dovrebbe essere trascurabile e non dovrebbe provocare esiti fetali avversi. Tuttavia, dato che la specie umana è la specie più sensibile all'embriopatia da retinoidi e che diversi altri fattori possono contribuire ad aumentare l'esposizione sistemica, quali l'uso eccessivo e la barriera cutanea danneggiata, il PRAC ha convenuto che il rischio teratogeno non può essere completamente escluso. Il PRAC ha pertanto raccomandato che l'uso dei retinoidi topici sia controindicato durante la gravidanza e nelle donne che hanno in programma una gravidanza, data la natura delle indicazioni non pericolosa per la vita.
- Per quanto riguarda i disturbi neuropsichiatrici, il PRAC ha osservato i limiti dei dati disponibili e ha considerato che non fosse possibile stabilire una chiara relazione causale con i retinoidi orali. Tuttavia, tenendo conto della popolazione di pazienti in cui ne è previsto l'uso, il PRAC ha riconosciuto il possibile rischio di base dei disturbi psichiatrici e ha pertanto raccomandato alcune variazioni alle informazioni sul prodotto, quali avvertenze e precauzioni, in modo da rispecchiare adeguatamente il livello attuale delle prove disponibili.
- Inoltre, il PRAC ha preso atto dei dati estremamente limitati relativi alle reazioni neuropsichiatriche dopo la somministrazione topica di retinoidi. In considerazione di ciò e dell'esposizione sistemica trascurabile dovuta all'uso topico, il PRAC ha considerato che non fossero necessarie ulteriori attività di minimizzazione dei rischi.

Alla luce di quanto sopra, il PRAC ha considerato che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti retinoidi rimane favorevole, a condizione che siano apportate le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e al piano di gestione del rischio, alle condizioni per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio e alla relativa comunicazione.

Il PRAC, di conseguenza, ha raccomandato la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i prodotti contenenti retinoidi.

### **Parere del CHMP**

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Il CHMP ha chiarito che il piano di comunicazione dovrebbe essere modificato in modo da affermare «gli operatori sanitari che possono essere coinvolti nella gestione dei pazienti trattati con retinoidi».

### **Conclusione generale**

Di conseguenza, il CHMP considera che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti retinoidi rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e al piano di gestione del rischio, alle condizioni per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio e alla relativa comunicazione.

Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti retinoidi.