

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA
CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

13 Marzo 2024

RETINOIDI ORALI (acitretina, alitretinoina e isotretinoina)

PROGRAMMA DI PREVENZIONE DELLA GRAVIDANZA: promemoria delle misure di minimizzazione del rischio

Gentile Dottoressa/Dottore,

i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali contenenti acitretina, alitretinoina e isotretinoina in accordo con l'Agazia Italiana del Farmaco (AIFA) desiderano richiamare la Sua attenzione su quanto segue:

Riassunto

I retinoidi orali sono altamente teratogeni. L'uso dei retinoidi orali è pertanto controindicato in gravidanza e nelle donne potenzialmente fertili, a meno che non siano soddisfatte tutte le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza. (Pregnancy Prevention Programme, PPP).

Studi recenti condotti in diversi Paesi europei hanno rilevato un basso livello di aderenza alle misure del PPP e continuano a verificarsi gravidanze in donne esposte ai retinoidi orali.

Gli Operatori Sanitari devono tenere presente che:

Una donna è potenzialmente fertile se si verifica una delle seguenti condizioni:

È una donna sessualmente matura che:

- 1) non ha avuto un'isterectomia o ooforectomia bilaterale
- 2) non è in post-menopausa naturale da un minimo di 24 mesi consecutivi (vale a dire, ha avuto mestruazioni in qualunque momento nell'arco degli ultimi 24 mesi consecutivi).

Le donne in età fertile devono sottoporsi a test di gravidanza sotto controllo medico appena prima dell'inizio del trattamento, idealmente una volta al mese durante il trattamento e 1 mese dopo l'interruzione del trattamento con isotretinoina e alitretinoina. Per acitretina, dopo l'interruzione del trattamento, è necessario effettuare periodicamente un test di gravidanza sotto controllo medico con intervalli di 1-3 mesi per 3 anni.

Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace, senza interruzione, per almeno 1 mese prima di iniziare la terapia, durante l'intero trattamento e per 1 mese dopo l'interruzione del trattamento con isotretinoina e alitretinoina e per 3 anni dopo l'interruzione del trattamento con acitretina.

Queste raccomandazioni devono essere applicate a tutte le donne in età fertile, anche alle pazienti sessualmente inattive (a meno che, seguendo i criteri riportati nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nei materiali educazionali approvati da AIFA il 07/08/2018 e pubblicati sul Portale istituzionale di AIFA, il medico prescrittore ritenga che vi siano ragioni convincenti per affermare che non vi è alcun rischio di gravidanza) e a quelle con amenorrea.

Le donne che iniziano una gravidanza devono interrompere immediatamente l'assunzione di acitretina, alitretinoina o isotretinoina e consultare urgentemente un medico.

Informazioni sulla problematica di sicurezza: I retinoidi orali sono utilizzati per trattare varie forme di acne gravi, gravi eczemi cronici delle mani che non rispondono ai corticosteroidi, forme gravi di psoriasi e disturbi della cheratinizzazione.

I retinoidi orali acitretina, alitretinoina e isotretinoina sono altamente teratogeni e pertanto è in atto un programma di prevenzione della gravidanza (PPP).

Nel giugno 2018, a seguito di una revisione dei dati disponibili relativa ai medicinali contenenti retinoidi ai sensi della procedura di Referral articolo 31, il PPP è stato rafforzato, le Misure di Minimizzazione del Rischio (RMM) sono state aggiornate e il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) ha imposto l'esecuzione di uno studio di farmaco-utilizzazione (DUS) e raccomandato di condurre un'indagine per valutare l'efficacia delle RMM aggiornate.

Nel dicembre 2020 si è concluso il DUS *“Evaluation of the effectiveness of pregnancy prevention programme (PPP) for oral retinoids (acitretin, alitretinoin, and isotretinoin): a European before-after drug utilisation study (DUS) using secondary data”* condotto allo scopo di valutare le modifiche nelle modalità di prescrizione e monitoraggio a seguito dell'aggiornamento del PPP. Lo studio era suddiviso in tre periodi: pre-Referral al PRAC (da luglio 2014 a giugno 2016), post-Referral ma prima dell'implementazione delle misure di minimizzazione del rischio (da luglio 2016 a quando i materiali educazionali sono stati distribuiti in ciascun Paese) e post-implementazione (da quando la distribuzione dei materiali educazionali è iniziata fino a dicembre 2020).

Nel 2021, inoltre è stata condotta l'indagine *“Prescriber and Patient/Caregiver Survey: Effectiveness measures to investigate awareness, knowledge, and adherence to the Risk Minimization Measures (RMMs) of the Pregnancy Prevention Program (PPP) for oral retinoids (acitretin, alitretinoin, and isotretinoin)”* per valutare la consapevolezza, la conoscenza e l'aderenza al PPP da parte degli Operatori Sanitari e dei pazienti/caregivers (prestatori di cure).

I risultati del DUS hanno dimostrato che l'uso di contraccettivi e l'esecuzione di test di gravidanza sono bassi, si sono verificate gravidanze in donne esposte ai retinoidi orali e la maggior parte di queste si è conclusa con l'interruzione della gravidanza.

I risultati dell'indagine hanno mostrato che sia gli Operatori Sanitari che i pazienti/caregivers erano consapevoli delle RMM del PPP, del fatto che i retinoidi siano teratogeni, che non debbano essere utilizzati durante la gravidanza e che siano necessari l'uso di contraccettivi e l'esecuzione di test di gravidanza regolari. Tuttavia, nonostante la consapevolezza, l'aderenza a queste misure di gestione del rischio non è stata adeguata, con differenze riscontrate tra i Paesi partecipanti. Non tutti gli Operatori Sanitari si sono adeguatamente attenuti all'esecuzione dei test di gravidanza sotto controllo medico e al garantire una contraccezione efficace come richiesto dal PPP durante il trattamento e dopo l'interruzione del trattamento, per la durata raccomandata. Si ribadisce pertanto agli operatori sanitari che i retinoidi orali (acitretina, alitretinoina e isotretinoina) sono altamente teratogeni. Sono strettamente controindicati nelle donne in gravidanza e devono essere utilizzati in conformità alle condizioni di un programma di prevenzione della gravidanza (PPP) per tutte le donne in età fertile.

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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

- **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.aifa.gov.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.**