

Berna, gennaio 2017

Il corretto utilizzo dei retinoidi in dermatologia

In vista del potenziale teratogeno elevato dell'isotretinoina, dell'alitretinoina e dell'acitretina per via orale, è necessario attenersi rigorosamente alle misure di precauzione nelle pazienti in età fertile. Swissmedic si appella alla vigilanza ed alla responsabilità di tutte le parti in causa, ovvero professionisti sanitari, pazienti e laboratori farmaceutici.

La scoperta dei retinoidi (derivati della vitamina A) ha costituito un progresso nel trattamento terapeutico delle dermatosi come l'acne grave, la psoriasi e i disturbi della cheratinizzazione. I pazienti e i professionisti sanitari devono pertanto essere informati in merito all'utilizzo dei retinoidi in generale, dell'isotretinoina in particolare, soprattutto in merito alla teratogenicità di tali sostanze e alla possibile insorgenza di effetti indesiderati di tipo psichiatrico. Alla luce dei rischi comportati dai retinoidi, è fondamentale rispettare le avvertenze e misure precauzionali indicate nelle informazioni sul medicamento (cfr. il seguente link: www.swissmedicin.ch).

Indicazioni dermatologiche dei retinoidi

La struttura chimica della vitamina A naturale o retinolo è stata scoperta negli anni '30. Nel 1946 l'identificazione della struttura della vitamina A acida o acido retinoico, forma biologicamente attiva, era correlata all'importanza di tale molecola nei fenomeni della crescita. Da allora numerosi studi hanno dimostrato il ruolo determinante della vitamina A e dei suoi metaboliti nei fenomeni di differenziazione tessutale, in particolare al momento dell'embriogenesi. Negli anni '60 si è assistito allo sviluppo dell'acido retinoico *topico* nel trattamento dell'acne. Dal 1968 sono stati sviluppati a livello clinico alcuni derivati di sintesi della vitamina A, meno tossici rispetto alla vitamina naturale utilizzata a dosaggi terapeutici. I retinoidi, derivati della vitamina A, sono principalmente rappresentati in dermatologia dall'isotretinoina e dall'etretinato, assunti per via orale, anche in forma *topica* per quanto riguarda l'isotretinoina, e dalla tretinoina, impiegata per applicazioni locali.

L'acido 13-cis-retinoico o isotretinoina è disponibile per via orale in Svizzera dal 1983, nell'indicazione delle forme gravi di acne. Il suo profilo di tossicità rende necessarie rigorose regole di prescrizione e una stretta vigilanza. In Svizzera sono attualmente autorizzati i seguenti medicinali a base di isotretinoina orale: Curakne[®], Isotretinoin-Mepha Solucaps[®], Roaccutan[®] Capsule, Tretinac[®]. L'isotretinoina *topica*, con la denominazione di Roaccutan[®] Gel, è attualmente proposta nel trattamento dell'acne volgare, in particolare dell'acne comedonica e dell'acne microcistica. I retinoidi aromatici sono stati rappresentati in un primo tempo dall'etretinato, sostituito dall'acitretina, che è disponibile in Svizzera dagli anni '90 e consente il trattamento per via orale di disturbi gravi della cheratinizzazione quali psoriasi eritrodermica, psoriasi pustolosa localizzata o generalizzata; ittiosi congenita; pitiriasi rubra pilaris; malattia di Darier e altri disturbi gravi della cheratinizzazione, refrattari ai trattamenti consueti. In Svizzera sono attualmente autorizzati i seguenti medicinali a base di acitretina: Acicutan[®], Neotigason[®].

La tretinoina (acido tutto-trans-retinoico), che costituisce l'acido carbonico della vitamina A, è autorizzata dagli anni '70 in Svizzera ed è indicata per via *topica* nell'acne volgare, in particolare nell'acne comedonica. Il prodotto AiroI[®], sotto forma di crema o di lozione a base di tretinoina in monoterapia, è autorizzato in Svizzera nel trattamento dell'acne volgare. Il prodotto Actanac[®] Gel, che contiene tretinoina in aggiunta a clindamicina, è disponibile in Svizzera nell'ambito del trattamento dell'acne volgare quando la tretinoina *topica* in monoterapia non risulta abbastanza efficace. L'alitretinoina, altro retinoide autorizzato in Svizzera dal 2009 con la denominazione Toctino[®], è indicata per via orale per il trattamento dell'eczema cronico severo delle mani, refrattario al trattamento, nell'adulto che ha ricevuto un trattamento locale intensivo per almeno 4 settimane senza alcun esito.

Teratogenicità dei retinoidi per via orale in dermatologia

I retinoidi sono altamente teratogeni. Tale effetto si produrrebbe precocemente nel corso dell'embriogenesi, sembra non essere dose-dipendente e porta ad aborti spontanei o a malformazioni gravissime. I retinoidi causano una soppressione della condrogenesi e dell'epidermogenesi, anomalie dello sviluppo (mancata chiusura del tubo neurale, fenditure palatine), malformazioni del sistema nervoso centrale (idrocefalia, microcefalia), malformazioni cardiache (trasposizione dei grossi vasi, tetralogia di Fallot), degli archi branchiali, del timo (ectopia, aplasia), del sistema craniofacciale (anotia, microtia, ipoplasia delle ossa facciali, micrognazia).

Di conseguenza, i retinoidi sono controindicati nella donna in gravidanza. Prima di somministrare qualsiasi trattamento orale a base di retinoidi nella donna durante il periodo di attività genitale, è obbligatorio assicurarsi che non si trovi in stato di gravidanza ed effettuare periodicamente test di gravidanza. Inoltre, è necessario adottare una contraccezione efficace e affidabile 1 mese prima dell'inizio del trattamento, per l'intera durata del trattamento e 1 mese dopo l'interruzione del trattamento per l'isotretinoina e l'alitretinoina, per i 3 anni successivi all'interruzione del trattamento per l'acitretina. Ai professionisti sanitari spetta il compito di informare le pazienti in età fertile in merito al rischio teratogeno e alle rigorose misure di contraccezione descritte in modo esaustivo nell'ambito di programmi di prevenzione della gravidanza. A tal fine, informazioni dettagliate riguardo ai trattamenti per via orale a base di isotretinoina o alitretinoina o acitretina sono consultabili al seguente link: www.swissmedicinfo.ch.

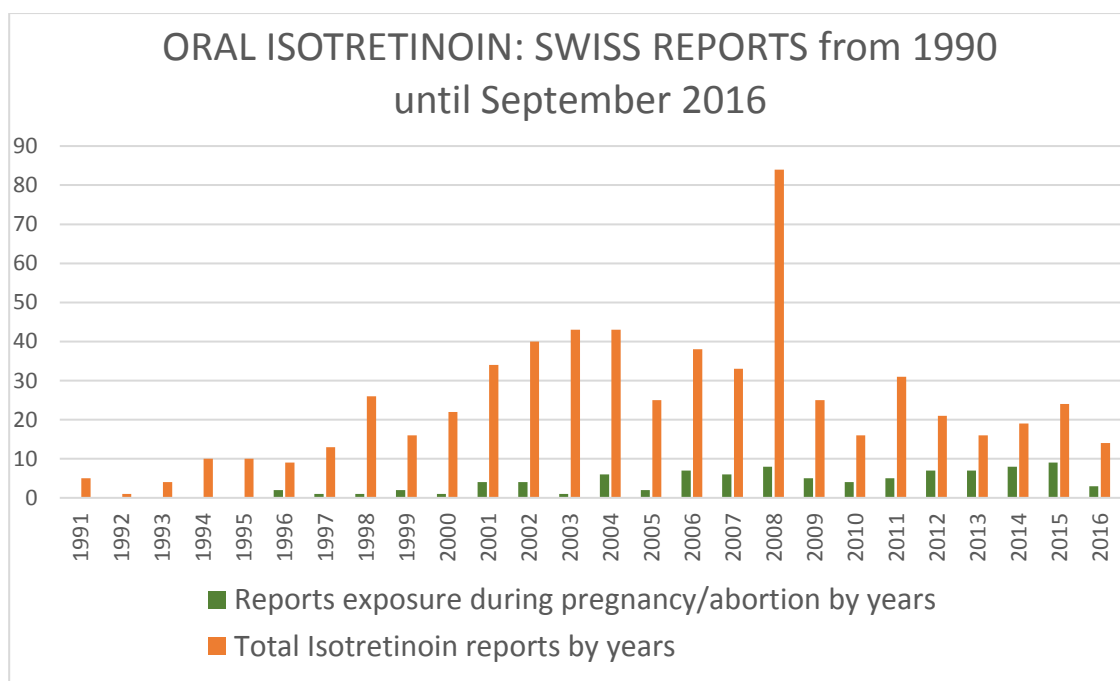
Restrizioni in materia di prescrizione e di dispensazione

Per quanto concerne la prescrizione di isotretinoina, alitretinoina o acitretina, queste fanno parte della categoria di dispensazione A, ovvero i relativi medicinali sono dispensati su prescrizione medica non rinnovabile. Nelle donne in età fertile, la prescrizione dell'isotretinoina deve essere limitata a 30 giorni di trattamento; il proseguimento del trattamento richiede una nuova prescrizione. Nelle donne, pertanto, la prescrizione deve essere limitata al fabbisogno a copertura di un mese di trattamento e, di conseguenza, la dispensazione di confezioni da 100 unità è giustificata solo in casi eccezionali. La dispensazione dell'isotretinoina deve pertanto avvenire al massimo 7 giorni dopo la prescrizione.

Isotretinoina orale ed esposizione durante la gravidanza/aborto: dati di farmacovigilanza in Svizzera

Dato che l'inizio della farmacovigilanza ufficiale in Svizzera risale al 1990, i primi rapporti di esposizione durante la gravidanza all'interno della nostra banca dati sono comparsi nel 1996, per poi raggiungere in media, nel corso degli ultimi anni, dalle 4 alle 9 notifiche all'anno (vedi il seguente grafico 1). Nei suddetti rapporti, l'isotretinoina orale era considerata un farmaco sospetto. Circa il 15% delle notifiche relative all'isotretinoina orale trasmesse a Swissmedic riguardano esposizioni durante la gravidanza. Circa la metà di tali esposizioni hanno portato ad aborti, nella maggior parte dei casi indotti, più raramente spontanei. Circa il 6% di tali esposizioni riguardano neonati con malformazioni tipiche da retinoidi. Secondo la letteratura, il rischio malformativo connesso all'esposizione a isotretinoina è dell'ordine del 25 - 30%, ovvero un rischio leggermente superiore al rischio spontaneo di malformazione congenita pari al 3 - 5%. Per quanto concerne il numero crescente di notifiche di effetti indesiderati nel 2008, cfr. il capitolo "Isotretinoina orale e disturbi psichiatrici: dati di farmacovigilanza in Svizzera".

Grafico 1:



Retinoidi per via orale in dermatologia e disturbi psichiatrici

Tra i pazienti sotto retinoidi per via orale, sono stati riferiti casi di depressione, aggravamento di una depressione preesistente, angoscia, aggressività, instabilità emotiva e, più raramente, tentativi di suicidio o suicidio. I pazienti devono essere avvertiti dell'esistenza di rischi legati al trattamento in generale, nonché dei rischi di reazioni avverse di tipo psichiatrico, in particolare prima dell'inizio del trattamento.

I pazienti devono essere sistematicamente interrogati – prima dell'inizio del trattamento e durante ogni visita nel corso del trattamento – in merito a eventuali affezioni psichiatriche, stati depressivi o disturbi dell'umore. I pazienti con antecedenti di depressione o tendenze suicide devono usufruire di

un follow-up o di un inquadramento psicologico/psichiatrico prima e durante il trattamento. I pazienti devono essere sorvegliati fino all'avvenuta scomparsa dei sintomi nuovamente insorti. I pazienti devono essere inoltre informati riguardo alla necessità di consultare il proprio medico in caso di comparsa di qualsiasi sintomo associato a depressione. Va presa opportunamente in considerazione l'interruzione del trattamento. Occorre prendere in seria considerazione la comparsa di tale sintomatologia affinché i pazienti possano usufruire, ove necessario, di un trattamento psichiatrico.

La sensibilizzazione dei familiari e/o delle persone vicine ai pazienti su tale tema può contribuire all'identificazione di segni di natura psichica.

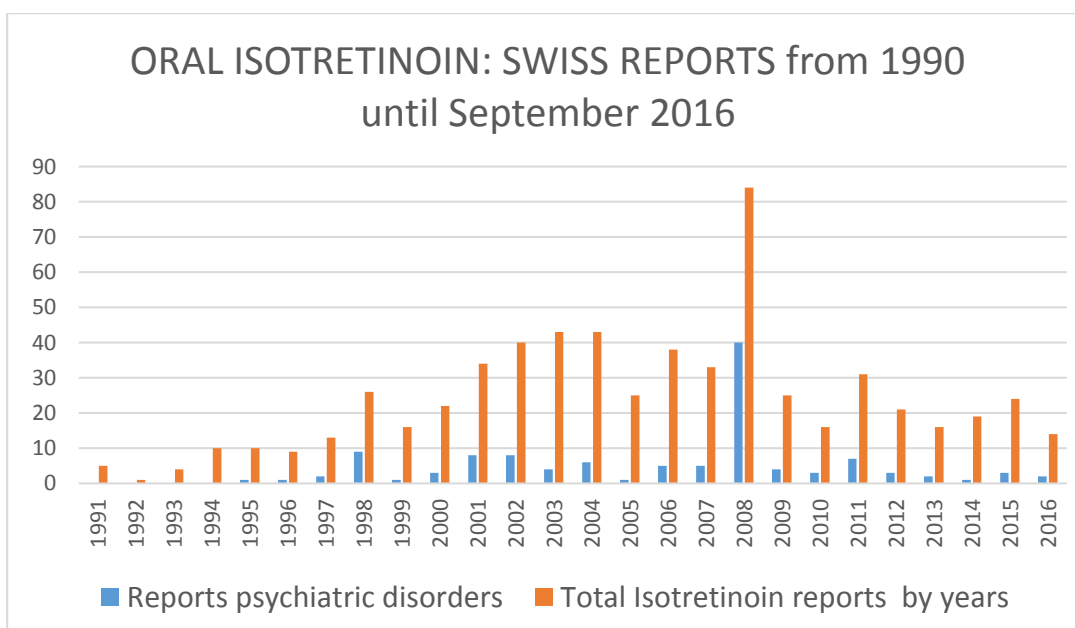
Isotretinoina orale e disturbi psichiatrici: dati di farmacovigilanza in Svizzera

Dagli anni '90 fino al settembre 2016, a Swissmedic sono pervenuti 592 rapporti in totale, 119 dei quali relativi a reazioni avverse di tipo psichiatrico. Nei suddetti rapporti, l'isotretinoina orale era considerata un farmaco sospetto. Nella maggior parte dei casi, le notifiche sono state segnalate in modo spontaneo. Tuttavia, nel 2008, a seguito di un appello nei media da parte di un'organizzazione di pazienti, un crescente numero di notifiche di reazioni avverse è stato trasmesso a Swissmedic in forma sollecitata, come si evince dai grafici 1 e 2.

Fatta eccezione per tale periodo, il tasso di notifiche di reazioni avverse di tipo neuropsichiatrico risulta relativamente stabile e si attesta in media a meno di 10 notifiche all'anno. I rapporti relativi a disturbi di natura psichiatrica rappresentano circa il 20% di tutte le notifiche trasmesse a Swissmedic in relazione all'isotretinoina orale.

Va precisato che il sistema di notifiche spontanee non consente né una valutazione dell'incidenza delle reazioni avverse di tipo psichiatrico a partire dai dati cumulativi (grafico 2), né la definizione di un rapporto di causalità chiaro e definitivo tra i sintomi psichiatrici e l'assunzione di un trattamento orale a base di isotretinoina.

Grafico 2:



Conclusione

È importante rispettare il corretto utilizzo dell'isotretinoina, dell'alitretinoina e dell'acitretina. Resta fondamentale attenersi rigorosamente alle avvertenze e misure precauzionali indicate nelle informazioni sul medicamento (cfr. il seguente link: www.swissmedicinfo.ch).

In vista del potenziale teratogeno elevato dell'isotretinoina, dell'alitretinoina e dell'acitretina per via orale, è necessario attenersi rigorosamente alle misure di precauzione nelle pazienti in età fertile. Le preparazioni orali a base di isotretinoina, alitretinoina e acitretina sono tutte classificate nella categoria di dispensazione A, che prevede la dispensazione su prescrizione medica non rinnovabile.

La prescrizione dell'isotretinoina nelle donne in età fertile deve essere limitata al fabbisogno corrispondente a un mese di trattamento. La dispensazione di confezioni da 100 unità è pertanto giustificata solo in casi eccezionali.

È fondamentale prestare particolare attenzione, in tutti i pazienti, a eventuali segni di depressione e/o sintomi analoghi al fine di garantirne una diagnosi precoce, iniziare un trattamento appropriato e assicurarne il follow-up.

Notifica di sospetti effetti indesiderati legati all'uso dei medicinali

Per segnalare gli effetti indesiderati (EI) legati all'uso dei medicinali, Swissmedic raccomanda ai professionisti sanitari di utilizzare l'apposito portale di notifica. Gli effetti indesiderati possono essere registrati direttamente sulla piattaforma di notifica elettronica per la vigilanza (*Electronic Vigilance System* – EIViS). Tutte le informazioni necessarie sono riportate sul sito www.swissmedic.ch > Sorveglianza del mercato > Farmacovigilanza.