

י"ד בסיוון, התשפ"ד

20/06/2024

188413324

צוות רפואי נכבד,

סיכון טרטוגני חמור בשימוש בתכשירים ממשפחת הרטינואידים

בהמשך לעדכון תוכניות ניהול הסיכונים (תנ"ס) של תכשירים ממשפחת הרטינואידים בישראל, המתבססת על תנ"ס האירופאית ולאור ממצאי מחקר אירופאי, אשר מדגימים היענות נמוכה של צוותי רפואה לתוכנית ומספר גבוה מהצפוי של הריונות במהלך טיפול ברטינואידים, המחלקה לניהול סיכונים מבקשת לתזכר את הצוות הרפואי במידע הבא:

תכשירים מקבוצת הרטינואידים הנלקחים באופן פומי הינם בעלי השפעה טרטוגנית חמורה ואין להשתמש בהם במהלך ההיריון.

- בנשים בגיל הפוריות* יש לאפשר שימוש בתכשירי רטינואידים הנלקחים באופן פומי רק כאשר מתמלאים כל התנאים הכלולים בתוכנית למניעת הריון (Pregnancy Prevention Plan) של התכשיר (*כל אשה בגיל הפוריות גם אם אינה פעילה מינית, אלא אם הרופא משתכנע כי אין אפשרות להריון):
- ❖ ביצוע בדיקת הריון לפני תחילת הטיפול, בדיקות חודשיות במהלך הטיפול ולאחר הפסקת הטיפול: חודש לאחר הפסקת הטיפול בתכשירים המכילים, Isotretinoin (Isovenir[®], Curatane[®])
 - ❖ Alitretinoin (Toctino[®]) וכל 1-3 חודשים למשך 3 שנים בתכשיר Acitretin (Neotigason[®]).
 - ❖ שימוש באמצעי מניעה באופן רציף החל מחודש אחד לפחות לפני תחילת הטיפול ב-Isotretinoin ו-Alitretinoin במהלך הטיפול ובמשך חודש לפחות לאחר הפסקת הטיפול.
 - ❖ שימוש באמצעי מניעה באופן רציף החל מחודש אחד לפחות לפני תחילת הטיפול **ובמשך 3 שנים** לאחר הפסקת הטיפול ב- Acitretin .
 - ❖ שימוש באמצעי מניעה בעל יעילות גבוהה או ב-2 אמצעי מניעה משלימים שאחד מהם הנו אמצעי חסימתי.
 - ❖ מרשם מוגבל לכמות צריכה של 30 יום בלבד.
 - ❖ באופן אידיאלי, מומלץ כי בדיקת דם לשלילת הריון, רישום מרשם וניפוקו יתבצעו באותו היום.
 - ❖ תוכנית ניהול הסיכונים למניעת הריון המיושמת בישראל עבור תכשירים רטינואידים כוללת:
 - חוברת מידע לצוות הרפואי
 - רשימת תיוג (Checklist) לצוות הרפואי
 - חוברת מידע למטופלים

- ❖ יש ליידע כל מטופלת בגיל הפוריות אודות הסיכון הטרטוגני לפני רישום התכשיר וכן באמצעים הנדרשים למניעת הריון תוך שימוש בחומרי המידע המופצים לצוות הרפואי.
- ❖ יש ליידע את המטופלת כי קיימת חוברת מידע לקריאה נוספת בנושא זה.
- ❖ יש להנחות את המטופלות להפסיק את הטיפול בתרופות אלה ולהיוועץ ברופא מידית במקרה של הריון במהלך הטיפול.
- ❖ עבור גברים ונשים - אין לתרום דם במהלך הטיפול וחודש לאחר הפסקת הטיפול (עבור Acitretin - למשך 3 שנים לאחר הפסקת הטיפול).
- ❖ תכשירים מקבוצת הרטינואידים למתן טופיקלי גם בעלי פוטנציאל טרטוגני על כן אין להשתמש בהם במהלך הריון.
- ❖ עבור התכשיר Vesanoïd® לא מופצים חומרי מידע למטופלים וצוות רפואי על הסיכון הטרטוגני בישראל ובאירופה בשל התווייתו האונקולוגית. עם זאת, אין להיכנס להריון במהלך הטיפול או חודש אחרי הפסקת הטיפול בו ויש להשתמש באמצעי יעיל למניעת הריון במשך הטיפול ועד חודש ימים לאחר הפסקתו.

תכשירים ממשפחת הרטינואידים קיימים בצורות מתן של נטילה פומית וטופיקלית ונמצאים בשימוש נרחב לטיפול בצורות שונות של אקנה, אקזמה, פסוריאזיס והפרעות קרטיניזציה.

תכשירים אלו במתן סיסטמי, כאשר נלקחים בזמן הריון ידועים כגורמים למומים מולדים קשים הכוללים שינויים בפנים ובגולגולת, מומים במערכת העצבים המרכזית, מומי לב ומומי תימוס. התסמונת מופיעה בכשליש מההריונות בהם הייתה חשיפה לרטינואידים בתקופה הקריטית. כמו כן, מתוארת פגיעה התפתחותית גם ללא מומים מבניים. בנוסף, קיים סיכון מוגבר להפלות (עד כ- 40%). מאחר וכ- 50% מההריונות אינם מתוכננים, יש לנקוט באמצעים לניטור בנשים בגיל הפוריות והעלאת מודעות לסיכון בנשים אלה.

תוכנית מניעת הריון לתכשירים אלה, המיושמת בישראל, עודכנה ב-2018 בהתאם לתוכנית ניהול סיכונים האירופאית וכוללת חוברת מידע לצוות הרפואי, רשימת תיוג (Checklist) לצוות הרפואי וחוברת מידע למטופלים. כאמור, תוכנית דומה למניעת הריון מיושמת גם ברשות הבריאות האירופאית (EMA) וכן ברשות האמריקאית (FDA).

עם עדכון התוכנית באירופה, הרשות האירופאית ביקשה לבחון את השינוי בפרקטיקת הרישום והמעקב לפני ואחרי הטמעת התוכנית המעודכנת. הבדיקה שנערכה 4 מדינות מהאיחוד האירופי בין השנים 2014-2020 מצביעה על כך כי הצוותים הרפואיים והמטופלים מודעים לטרטוגניות של רטינואידים ולקיומה של תוכנית מניעת הריונות הכוללת מעקב בדיקות הריון ושימוש באמצעי מניעה, אך ההיענות להנחיות אינה מספקת. דווח שיעור נמוך של ביצוע בדיקות הריון ושימוש באמצעי מניעה וכן מספר הריונות תחת טיפול ברטינואידים גבוה מהצפוי.

בשל הסיכון הטרטוגני הגבוה של תכשירים ממשפחת הרטינואידים בנשים הרות מחד, ממצאי הבדיקה האירופאית והדיווחים על הריונות תחת הטיפול בתכשירים מאידך, המחלקה לניהול סיכונים, מבקשת להעלות את המודעות לסיכון ולחדד את האמצעים הנדרשים למניעת הריון בקרב הצוות הרפואי.

יש להדריך נשים בגיל הפוריות (גם אם אינה פעילה מינית, אלא אם הרופא שוכנע כי אין אפשרות להריון) כי השימוש בתכשירים פומיים חייב להתבצע בהתאם לתנאים הכלולים בתוכנית למניעת הריון בתכשירים אלה. תנאים אלה כוללים:

- ❖ אין להיכנס להריון במהלך הטיפול בתכשירים ממשפחת הרטינואידים וכן חודש אחד לאחר סיום הטיפול (עבור Acitretin אין להיכנס להריון **במשך 3 שנים** לאחר הפסקת הטיפול).
- ❖ יש לוודא **בדיקת הריון שלילית** טרם תחילת הטיפול (לכל היותר מספר ימים בודדים לפני התחלת הטיפול), אחת לחודש במהלך הטיפול וחודש אחד לאחר סיום הטיפול (עבור Acitretin – בדיקה כל 1-3 חודשים **עד 3 שנים** לאחר הפסקת הטיפול).
- ❖ במהלך הטיפול בתכשירי רטינואידים הנלקחים פומית יש להשתמש באמצעים מהימנים למניעת הריון חודש לפני, במהלך ובמשך חודש אחד לאחר הפסקת הטיפול (עבור Acitretin – **עד 3 שנים** לאחר הפסקת הטיפול).
- ❖ אמצעים מהימנים למניעת הריון כוללים אמצעי מניעה אחד בעל יעילות גבוהה (ללא תלות במשתמשת, כגון: התקן תוך רחמי) או שילוב של שתי שיטות למניעת הריון (אמצעי מניעה הורמונלי-משולב ואמצעי מניעה חוצץ).
- ❖ המרשם לתכשיר יהיה מוגבל לכמות צריכה של 30 יום בלבד.
- ❖ יש ליידע כל מטופלת בגיל הפוריות אודות הסיכון הטרטוגני לפני רישום תכשיר רטינואידים הנלקח פומית והאמצעים הנדרשים למניעת הריון תוך שימוש בחומרי המידע המופצים לצוות הרפואי. כמו כן, יש ליידע את המטופלת כי קיימת חוברת מידע לקריאה נוספת בנושא זה. חוברות המידע נמצאות במאגר התרופות ובעמוד המחלקה לניהול סיכונים באתר משרד הבריאות.
- ❖ עבור גברים ונשים- אין לתרום דם במהלך הטיפול ובמשך חודש אחד לאחר סיום הטיפול (עבור Acitretin – **עד 3 שנים** לאחר הפסקת הטיפול).
- ❖ (Vesanoid®) Tretinoin – התכשיר Vesanoid® מותווה לטיפול בלוקמיה פרומיאלוציטית חריפה ועבורו לא מופצים חומרי מידע למטופלים וצוות רפואי על הסיכון הטרטוגני בישראל ובאירופה בשל התוויית האונקולוגית. עם זאת, אין להיכנס להריון במהלך הטיפול או חודש אחרי הפסקת הטיפול בו ויש להשתמש באמצעי יעיל למניעת הריון במשך הטיפול ועד חודש ימים לאחר הפסקתו. המידע אודות הסיכון הטרטוגני ושימוש בהריון מצוין בעלון התכשיר.
- ❖ תכשירים מקבוצת הרטינואידים למתן **טופיקלי** גם בעלי פוטנציאל טרטוגני על כן אין להשתמש בהם במהלך הריון.

להלן רשימת תכשירים רטינואידים פומיים וטופיקלים הרשומים בישראל.
תכשירים פומיים:

- ❖ CURATANE® (Isotretinoin)
- ❖ ISOVENIR® (Isotretinoin)
- ❖ TOCTINO® (Alitretinoin)
- ❖ NEOTIGASON® (Acitretin)
- ❖ VESANOID® (Tretinoin)



תכשירים טופיקליים:

- ❖ RET-AVIT GEL®/ CREAM® (Tretinoin)
- ❖ AKNEMYCIN PLUS® (Erythromycin, Tretinoin)
- ❖ ADAFERIN CREAM® (Adapalene)
- ❖ ADATAR® (Benzoyl peroxide, Adapalene)
- ❖ EPIDUO® (Benzoyl peroxide, Adapalene)

ניתן למצוא את כל חומרי המידע לצוות הרפואי ולמטופלים במאגר התרופות ובעמוד המחלקה לניהול סיכונים באתר משרד הבריאות.

למידע נוסף אודות התכשירים, יש לעיין בעלונים לרופא.

המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי ממשיכה לעקוב אחר תופעות לוואי ומידע בטיחותי מהארץ ומהעולם.

ניתן לדווח על תופעות לוואי או מקרי הריון באמצעות הקישור [לפורטל לדיווח על תופעות לוואי](#)

בברכה,

ד"ר עינת גורליק

מנהלת המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי