

Retinoider (acitretin, adapalen, alitretinoin, bexaroten, isotretinoin, tazaroten och tretinoin) – uppdaterad teratogenicitet och neuropsykiatriska sjukdomar

Säkerhetsinformation till hälso- och sjukvården

7.9.2018

Bästa hälso- och sjukvårdspersonal,

I samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten och Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, vill samtliga innehavare av godkännande för försäljningar härmed informera om följande:

Sammanfattning

Teratogenicitet

- Orala retinoider är mycket teratogena och ska inte användas under graviditet.
- De orala retinoiderna acitretin, alitretinoin och isotretinoin bör användas i enlighet med villkoren i ett graviditetsförebyggande program (Pregnancy Prevention Programme, PPP) hos alla fertila kvinnor.
- Diskutera riskerna med läkemedel som innehåller orala retinoider med kvinnor före förskrivning av acitretin, alitretinoin och isotretinoin genom att använda det uppdaterade och sammanfattande utbildningsmaterialet.
- Som en försiktighetsåtgärd är också topiska retinoider kontraindicerade hos gravida kvinnor och kvinnor som planerar att bli gravida.

Neuropsykiatriska sjukdomar

- Fall av depression, förvärrad depression, ångest och humörförändringar har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som tar orala retinoider.
- Informera patienter som tar orala retinoider om att de kan uppleva förändringar i humöret och/eller beteendet och att de och deras familjer ska vara uppmärksamma på detta och tala med läkaren om detta inträffar.
- Övervaka alla patienter som behandlas med orala retinoider för tecken och symptom på depression och hänvisa dem till lämplig behandling om nödvändigt. Särskild försiktighet ska iakttas hos patienter som tidigare haft depression.

Säkerhetsfrågans bakgrund

Läkemedel som innehåller retinoider finns i oral och topisk form och används i stor utsträckning för behandling av olika former av akne, svårt kroniskt handeksem som inte svarar på kortikosteroider, svåra former av psoriasis och keratiniseringssjukdomar. Tretinoin kan också användas för behandling av promyelocytisk leukemi och bexaroten används för behandling av hudmanifestationer vid långt

framskridet kutant T-cellslymfom. Efter en nyligen utförd fördjupad översyn av all relevant data har den europeiska läkemedelsmyndighetens säkerhetskommitté preciserat informationen som ges till patienter och hälso- och sjukvårdspersonal (i produktinformationen och utbildningsmaterialet) avseende teratogenicitet och neuropsykiatriska sjukdomar.

Risk för teratogenicitet

Orala retinoider (acitretin, alitretinoin, bexaroten, isotretinoin och tretinoin) är mycket teratogena.

Acitretin, alitretinoin och isotretinoin bör användas i enlighet med villkoren i ett graviditetsförebyggande program (Pregnancy Prevention Programme, PPP) hos fertila kvinnor. Mot bakgrund av de onkologiska indikationerna, användning på sjukhus inom specialistvård och målpopulationen anses de befintliga åtgärderna vara lämpliga för bexaroten och oralt tretinoin och det är därför inte nödvändigt att följa ett graviditetsförebyggande program.

I översynen utvärderades också tillgänglig data avseende säkerhet för de topiska retinoiderna (adapalen, alitretinoin, isotretinoin, tazaroten och tretinoin) under graviditet. Data visar att den systemiska exponeringen är försumbar efter topisk applicering och det är osannolikt att dessa produkter orsakar biverkningar hos fostret. Emellertid är det också känt att människor är bland de känsligaste arter vad gäller retinoid toxicitet. På basen av detta ansågs det att en försiktighetsåtgärd rekommenderas och att användningen av topiska retinoider ska vara kontraindicerad under graviditet och hos kvinnor som planerar att bli gravida.

Villkor för PPP för de orala retinoiderna acitretin, alitretinoin och isotretinoin

Det graviditetsförebyggande programmet för orala retinoider har sammanfattats och harmoniserats för att ge klar och kortfattad information till både hälso- och sjukvårdspersonal och patienter. All användning av acitretin, alitretinoin och isotretinoin till kvinnliga patienter som kan bli gravida ska ske inom ramen för ett graviditetsförebyggande program. Villkoren i det graviditetsförebyggande programmet kräver att förskrivare försäkras sig om att alla kvinnliga patienter förstår att

- orala retinoider utgör en risk för det ofödda barnet och inte ska tas under graviditet;
- kvinnan måste använda ett effektivt preventivmedel utan avbrott under minst en månad före behandling påbörjas, under hela behandlingen och 1 månad (under 3 år för acitretin) efter avslutad behandling;
- kvinnan förstår behovet av och går med på att genomgå regelbundna uppföljningar och graviditetstest före, helst månatligen under behandlingen och 1 månad efter avslutad behandling (med 1–3 månaders intervaller under 3 år efter avslutad behandling med acitretin)
- kvinnan måste omedelbart sluta ta acitretin, alitretinoin eller isotretinoin och brådskande rådfråga läkare om hon blir gravid eller tror att hon kan vara gravid.

Neuropsykiatriska sjukdomar

Depression, förvärrad depression, ångest och humörförändringar har rapporterats hos patienter som behandlas med orala retinoider. Tillgängliga bevis från publicerad litteratur och enskilda fallrapporter visar motstridiga studieresultat och de publicerade studierna har ett antal begränsningar. Därför har det inte varit möjligt att identifiera en tydlig ökad risk för psykiatriska sjukdomar hos personer som tar orala retinoider jämfört med personer som inte tar dessa. Dessutom är det känt att patienter med svåra

hudsjukdomar därmed redan har en ökad risk för psykiatriska sjukdomar. Det rekommenderas att patienter som tar orala retinoider informeras om risken för att de kan uppleva förändringar i humöret och beteendet och att de ska tala med läkaren om detta inträffar. Alla patienter som visar tecken på depression ska hänvisas till lämplig behandling enligt behov. Särskild försiktighet ska iakttas hos patienter som behandlas med orala retinoider och som tidigare haft depression. Alla patienter ska övervakas avseende tecken på depression.

I översynen bedömdes också tillgängliga data för topiska retinoider (adapalen, alitretinoin, isotretinoin, tazaroten och tretinoin). Datan stöder det faktum att efter topisk applicering är den systemiska exponeringen försumbar och det är osannolikt att den skulle orsaka psykiatriska sjukdomar.

Produktinformationen kommer att uppdateras med resultaten i denna översyn. Utbildningsmaterial för orala retinoider kommer att utarbetas och distribueras till förskrivande läkare, expedierande apotekspersonal och patienter.

Beträffande villkor för ordination:

I Finland gäller följande villkor för ordination av isotretinoin och alitretinoin (detta villkor är samtidigt ett för apoteken bindande villkor för expediering):

”Preparatet får expedieras endast mot recept utfärdat av eller under överinseende av specialist i hudsjukdomar. Ordination och expediering av läkemedlet åt fertila kvinnor begränsas till behandling för 30 dygn med ett och samma recept, och fortsatt behandling kräver nytt recept. För fertila kvinnor är utfärdat recept i kraft i sju (7) dagar efter att receptet utfärdats.”

På basis av resultatet av bedömningen av säker användning av retinoider kompletteras ordinationsvillkoren för acitretin med o.a. 30/7-dagarsregel för fertila kvinnor.

Ordinationsvillkoret gäller inte de kvinnor i fertil ålder för vars del läkaren med fog kan konstatera att de inte kan bli gravida. I detta fall antecknar hudläkaren Sic! på receptet (Social- och hälsovårdsministeriets förordning om förskrivning av läkemedel 13 §; 22.12.2016/1459), varvid apoteket kan expediera läkemedlet enligt ordinationen på receptet.

Rapporteringsuppmaning:

▼ **De orala retinoiderna acitretin, alitretinoin och isotretinoin är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Fimea på adressen:**

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

Kontaktuppgifter till företag

Om du har frågor eller önskar ytterligare information kontakta:

Företag	Produktnamn	E-post	Telefon
Galderma Nordic AB	Differin Epiduo	nordic@galderma.com	+46 18444 0330
GlaxoSmithKline Oy	Toctino	FIN.laaketurva@gsk.com	010 30 30 30
GxMed Nordic Aps	Isotretinoin ratiopharm	regulatory@gxmednordic.com	+45 3977 5013
Eisai Ltd.	Targretin	nordic_medinfo@eisai.net	+46 8 501 016 00
Meda Oy	Acnatac	PV.Finland@mylan.com	+358 20 7209550
Orifarm Generics A/S	Acitretin Orifarm Isotretinoin Orifarm	info@orifarm.com	+358(0)9 7746 870
Orion Oyj	Avitcid Isotretinoin Orion	pharmacovigilance@orionpharma.com	010 439 8250
ratiopharm Oy	Isotretinoin Actavis Neotigason	safety.finland@tevaeu.com	020 180 5900