

Retinoider (acitretin, adapalen, alitretinoin, bexaroten, isotretinoin, tazaroten og tretinoin) – opdatering om teratogenicitet og neuropsykiatriske lidelser

Direkte meddelelse til læger og andet sundhedspersonale

September 2018

Kære læge og andet sundhedspersonale

Efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur og Lægemiddelstyrelsen ønsker markedsføringsindehavere af retinoid produkter at informere om følgende:

Resumé

Teratogenicitet

- Orale retinoider er meget teratogene og må ikke anvendes under graviditet.
- De orale retinoider acitretin, alitretinoin og isotretinoin skal anvendes i overensstemmelse med betingelserne i et svangerskabsforebyggende program (Pregnancy Prevention Programme (PPP)) for alle kvinder i den fertile alder.
- Tal med kvindelige patienter om risikoen ved orale retinoidholdige lægemidler, før ordinerings af acitretin, alitretinoin og isotretinoin, ved hjælp af det reviderede og strømlinede uddannelsesmateriale.
- Topikale retinoider er som forholdsregel også kontraindiceret til gravide, og til kvinder, som planlægger at blive gravide.

Neuropsykiatriske lidelser

- Der er i sjældne tilfælde rapporteret om depression, depressionsforværret angst og humørforandringer hos patienter, der tager orale retinoider.
- Informer patienter, der tager orale retinoider, om at de kan opleve forandringer i humør og/eller adfærd, og at de og deres familier skal være opmærksomme på dette og tale med lægen, hvis det sker.
- Overvåg alle patienter, der er i behandling med orale retinoider, for tegn og symptomer på depression, og henvis om nødvendigt til passende behandling. Vær særlig opmærksom på patienter med depression i anamnesen.

Baggrund for det sikkerhedsmæssige problem

Retinoidholdige lægemidler er tilgængelige i oral og topikal form og anvendes bredt til behandling af forskellige former for akne, svær kronisk håndeksem, der ikke responderer på kortikosteroider, alvorlige former for psoriasis og keratinisering. Tretinoin kan også anvendes til behandling af promyelocytisk leukæmi, og bexaroten anvendes til behandling af hudmanifestationer af fremskredent kutant T-cellelymfom. Efter en nylig dybdegående gennemgang af alle relevante data har EMA's bivirkningskomité (PRAC) skærpet den information, der gives til patienter og sundhedspersonale (gennem produktinformationen og uddannelsesmateriale), hvad angår teratogenicitet og neuropsykiatriske lidelser.

Teratogen risiko

Orale retinoider (acitretin, alitretinoin, bexaroten, isotretinoin og tretinoin) er meget teratogene.

Anvendelse af acitretin, alitretinoin og isotretinoin til kvinder i den fertile alder skal ske i overensstemmelse med betingelserne i et svangerskabsforebyggende program (Pregnancy Prevention Programme (PPP)). For bexaroten og oral tretinoin vurderes det, at de nuværende foranstaltninger er passende, set i lyset af de onkologiske indikationer, der er underlagt specialistbehandling på et hospital, samt målgruppen, og derfor er det ikke nødvendigt at implementere et PPP.

I gennemgangen blev også vurderet de tilgængelige data om sikkerheden af de topikale retinoider (adapalen, alitretinoin, isotretinoin, tazaroten og tretinoin) under graviditet. Dataene viser, at den systemiske eksponering er ringe efter topisk anvendelse, og det er usandsynligt, at disse produkter vil medføre fosterskader. Det anerkendes imidlertid også, at mennesker er blandt de mest følsomme arter med hensyn til retinoidtoksicitet. På baggrund heraf blev det besluttet, at en forsigtighedstilgang er tilrådelig, og at brugen af topikale retinoider skal være kontraindiceret under graviditet og hos kvinder, som planlægger en graviditet.

Neuropsykiatriske lidelser

Der er rapporteret om depression, depressionsforværret angst og humørforandringer hos patienter, der er i behandling med orale retinoider. Den tilgængelige dokumentation fra den publicerede litteratur og individuelle indberetninger viser uoverensstemmende studieresultater, og de offentliggjorte studier har en del begrænsninger. Derfor har det ikke været muligt at identificere en klar stigning i risikoen for psykiske lidelser hos personer, som tager orale retinoider, sammenlignet med personer, som ikke gør. Derudover er det anerkendt, at patienter med svære hudlidelser i sig selv har en øget risiko for psykiske lidelser. Det anbefales, at patienter, som tager orale retinoider, informeres om risikoen for, at de kan opleve forandringer af humør og adfærd, og at de skal tale med lægen, hvis dette sker. Alle patienter, som viser tegn på depression, skal henvises til passende behandling om nødvendigt. Der skal udvises særlig opmærksomhed over for patienter, som bliver behandlet med orale retinoider, og som har depression i anamnesen, og alle patienter skal monitoreres for tegn på depression.

I gennemgangen blev de tilgængelige data i forbindelse med topikale retinoider (adapalen, alitretinoin, isotretinoin, tazaroten og tretinoin) også undersøgt. Dataene understøtter, at den systemiske eksponering er ringe efter topisk anvendelse, og at det er usandsynligt, at dette medfører en risiko for psykiske lidelser.

Produktinformationen vil blive opdateret, så resultaterne af denne gennemgang inkluderes. Uddannelses materialet for orale retinoider vil blive udarbejdet og uddelt til ordinerende læger, udleverende apotekspersonale og til patienterne.

Indberetning af bivirkninger

Bivirkninger kan indrapporteres til Lægemiddelstyrelsen:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Via hjemmesiden: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: adr@dkma.dk

Telefon: 4488 9595

Produktet der er underlagt supplerende overvågning er markeret med en * i nedenstående tabel:

Virksomhedens kontaktoplysninger

Kontaktoplysninger for adgang til yderligere information, herunder relevant(e) kontakt informationer:

| MAH | Brand navn | Kontakt e-mail | Telefon nummer |
|--|--|--|-----------------------|
| Orifarm Generics A/S | Isotretinoin Orifarm* | info@orifarm.com | +45 6395 2700 |
| Orifarm Generics A/S | Acitretin Orifarm* | info@orifarm.com | +45 6395 2700 |
| Stiefel Laboratories, Lokal rep.: GlaxoSmithKlein Pharma A/S | Toctino* | nordic.medinfo@gsk.com | +45 3635 9100 |
| Stiefel Laboratories, Lokal rep.: GlaxoSmithKlein Pharma A/S | Isotrex, gel | nordic.medinfo@gsk.com | +45 3635 9100 |
| Meda A/S | Acnatac | info@meda.dk | +45 4452 8888 |
| Teva B.V Lokal rep. Teva Denmark A/S | Isotretinoin Teva* | Info@tevapharm.dk | +45 4498 5511 |
| Actavis Group PTC ehf Lokal Rep.; Teva Denmark A/S | Neotigason* Isotretinoin Actavis* Acnenor Isomance | Info@tevapharm.dk | +45 4498 5511 |
| Sandoz A/S | Accutin* | local.reg-nordic@sandoz.com | +45 6395 1000 |
| Difa Cooper | Isotretinoin Difa* | info@difacooper.com | +39 029659031 |
| Difa Cooper | Isotretinoin Difa *Cooper | info@difacooper.com | +39 029659031 |
| Hexal AG | Pharmiso* | variations.nordic@sandoz.com | +45 6395 1000 |
| Galderma | Epiduo, gel Redap, gel / creme | nordic@galderma.com | +46 18-444 0330 |
| Pharmathen S.A. Lokal Rep.: Orion Pharma AB | Isotretinoin Orion* | medinfo@orionpharma.com | +46 (0) 8623 64 40 |
| Eisai | Targretin* Panretin, gel | nordic_medinfo@eisai.net | +46 8 501 016 00 |

Link til produktresumé for ovenstående produkter kan findes på: www.produktresume.dk

Bilag – Betingelser i PPP for de orale retinoider, acitretin, alitretinoin og isotretinoin

- Det svangerskabsforebyggende program for orale retinoider er blevet strømlinet og harmoniseret, så der gives klar og præcis information til både sundhedspersonale og patienter. Al brug af acitretin, alitretinoin og isotretinoin til kvindelige patienter, som kan blive gravide, skal være i sammenhæng med et svangerskabsforebyggende program. Betingelserne for det svangerskabsforebyggende program kræver, at den ordinerende læge sikrer, at alle kvindelige patienter forstår, at orale retinoider udgør en risiko for et ufødt barn og ikke må tages under en graviditet
- hun skal anvende effektiv prævention uden afbrydelse i mindst én måned, før behandlingen indledes, under hele behandlingen og i 1 måned (3 år for acitretin) efter behandlingens afslutning
- hun forstår nødvendigheden af og accepterer at gennemgå regelmæssig opfølgning og graviditetstests før, ideelt månedligt under behandlingen og 1 måned efter behandlingens afslutning (1-3 måneders intervaller inden for 3 år efter afslutning af acitretin)
- hun skal straks stoppe med at tage acitretin, alitretinoin eller isotretinoin og kontakte lægen, hvis hun bliver gravid eller tror, at hun kan være gravid.

Links til **Uddannelsesmateriale** til sundhedspersonale, læger, apoteker og patienter for markedsførte orale retinoider, kan findes på nedenstående hjemmesider:

| MAH | Brand | Hjemmeside |
|---------------------------|------------------------------------|---|
| Teva B.V & Actavis Nordic | Neotigason Isotretinoin Teva | https://www.tevapharm.dk/da/dk/our-products/article-pages/Education_material |
| Orifarm Generics A/S | Acitretin Orifarm | https://www.orifarm.com/em/ |
| Stiefel Laboratories | Toctino | https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/da_DK/products/Uddannelsesmateriale.pdf |
| Sandoz | Accutin | http://www.sandoz-nordic.com/da/dansk/accutin |
| Pharmathen S.A | Isotretinoin Orion | http://www.orionpharma.dk/isotretinoin |

Dette materiale er udsendt på vegne af

Orifarm Generics A/S, GlaxoSmithKlein Pharma A/S, Meda A/S, Sandoz A/S, Difa Cooper, Hexal AG, Galderma, Orion Pharma AB, Eisai & Teva Denmark A/S