

TIL DISTRIBUSJON: Allmennpraktikere, dermatologer, psykiatere, gynekologer/spesialister i obstetikk og apotek

Oslo 04.09.2018

Retinoider (acitretin, adapalen, alitretinoin, beksaroten, isotretinoin, tazaroten og tretinoin) – oppdatering om teratogenisitet og psykiatriske lidelser

Kjære helsepersonell,

Esai Ltd., Galderma, Orifarm Generics, Meda, Stiefel og Teva ønsker i samråd med det Europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) og Statens legemiddelverk å informere deg om følgende:

Sammendrag

Teratogenisitet

- Orale retinoider er svært teratogene og må ikke brukes under graviditet.
- De orale retinoidene acitretin, alitretinoin og isotretinoin skal brukes i samsvar med vilkårene i et graviditetsforebyggende program («Pregnancy Prevention Programme» - PPP) for alle fertile kvinner (se vedlegg 1).
- Informer kvinner om risikoen ved bruk av de orale retinoidholdige legemidlene acitretin, alitretinoin og isotretinoin før forskrivning, ved å bruke revidert og enhetlig opplæringsmateriell kan lastes ned fra www.felleskatalogen.no for hvert produkt.
- Topikale retinoider er som en forholdsregel også kontraindisert hos gravide kvinner og hos kvinner som planlegger å bli gravide.

Psykiatriske lidelser

- Tilfeller av depresjon, forverring av depresjon, angst og humørforandringer har blitt rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter som tar orale retinoider.
- Fortell pasienter som tar orale retinoider om at de kan oppleve endringer i humør og/eller adferd og at de og familiene deres bør være oppmerksomme på dette og bør ta kontakt med legen sin dersom dette skjer.
- Følg opp alle pasienter som behandles med orale retinoider for tegn og symptomer på depresjon og henvis dem til hensiktsmessig behandling hvis nødvendig. Spesiell forsiktighet bør utvises hos pasienter som tidligere har hatt depresjon.

Bakgrunn for sikkerhetstiltak

Retinoidholdige legemidler er tilgjengelige i orale og topikale formuleringer og er mye brukt for å behandle ulike former for akne, alvorlig kronisk håndeksem som ikke responderer på kortikosteroider, alvorlige former for psoriasis og keratiniserende sykdommer. Tretinoin kan også brukes til behandling av promyelocytisk leukemi, og beksaroten brukes til behandling av hud-manifestasjoner ved kutant T-cellelymfom i framskredet tilstand.

Etter en nylig, grundig gjennomgang av alle relevante data, har EMAs komité for bivirkningsovervåking (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) forsterket informasjonen om teratogenisitet og psykiatriske lidelser som gis til pasienter og helsepersonell (gjennom oppdatert produktinformasjon og opplæringsmateriell).

Teratogen risiko

Orale retinoider (acitretin, alitretinoin, beksaroten, isotretinoin og tretinoin) er svært teratogene.

Bruk av acitretin, alitretinoin og isotretinoin hos fertile kvinner må samsvare med vilkårene for et graviditetsforebyggende program («Pregnancy Prevention Programme» - PPP). For beksaroten og oral tretinoin anses det at de eksisterende tiltakene er tilstrekkelige i lys av at disse har onkologiske indikasjoner begrenset til spesialistbehandling på sykehus samt i lys av målgruppe. Implementering av et PPP er derfor ikke nødvendig.

Gjennomgangen så også på tilgjengelige bivirkningsdata for de topikale retinoidene (adapalen, alitretinoin, isotretinoin, tazaroten og tretinoin) ved bruk under graviditet. Dataene viser at systemisk eksponering er ubetydelig etter topikal påføring og det er usannsynlig at bruk av disse produktene vil påvirke fosteret. Imidlertid er det også kjent at mennesker er blant de mest følsomme artene med hensyn til retinoidtoksisitet. På grunn av dette, anbefales det en forsiktig tilnærming og at bruk av topikale retinoider er kontraindisert under graviditet og hos kvinner som planlegger å bli gravide.

Psykiatriske lidelser

Depresjon, angst forverret av depresjon, og humørforandringer har blitt rapportert hos pasienter behandlet med orale retinoider. Tilgjengelige data fra publisert litteratur og pasientrapporter viser motstridende resultater og de publiserte studiene har flere begrensninger. Derfor har det ikke vært mulig å identifisere en klar økning i risiko for psykiatriske lidelser hos personer som tar orale retinoider sammenlignet med de som ikke tar det. Videre er det kjent at pasienter med alvorlige hudtilstander i seg selv har en økt risiko for psykiatriske lidelser. Det er anbefalt at pasienter som tar orale retinoider informeres om muligheten for at de kan oppleve endringer i humør og adferd og at de bør ta kontakt med legen sin dersom dette skjer. Enhver pasient som viser tegn på depresjon bør henvises til hensiktsmessig behandling etter behov. Vær spesielt oppmerksom på denne risikoen ved behandling med orale retinoider, hvis pasienten tidligere har hatt depresjon. Alle pasienter bør følges opp for tegn på depresjon.

Gjennomgangen så også på tilgjengelige data for topikale retinoider (adapalen, alitretinoin, isotretinoin, tazaroten og tretinoin). Dataene viser at systemisk eksponering er minimal etter topikal påføring og det er usannsynlig at det gir risiko for psykiatriske lidelser.

Preparatomtalene vil oppdateres for å inkludere resultatene fra denne gjennomgangen. Preparatomtalen er tilgjengelig fra legemiddelsok.no eller felleskatalogen.no (nettside og app).

Opplæringsmateriell for orale retinoider er oppdatert. Produktspesifikt materiell er tilgjengelig via Felleskatalogens apper og nettsider for forskrivende leger, ekspederende farmasøyter og pasienter.

Oppfordring til bivirkningsrapportering

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidler er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidler kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde mistenkte bivirkninger til RELIS i sin helseregion. Dette gjøres via meldeskjema som finnes tilgjengelig på www.legemiddelverket.no/meldeskjema eller www.relis.no/meldeskjema.

De orale retinoidene acitretin, alitretinoin og isotretinoin vil bli underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning.

Firmakontakt

Dersom du skulle ha spørsmål eller ønsker mer informasjon, vennligst kontakt:

Selskap	Produktnavn	E-post	Telefon
Orifarm Generics A/S	Acitretin Orifarm Isotretinoin Orifarm	info@orifarm.com	+47 21 69 69 10
Galderma Nordic	Differin Epiduo	nordic@galderma.com	+46 1 844 40 330
Stiefel (GSK)	Toctino	nordic.medinfo@gsk.com	+47 22 70 20 00
Teva	Neotigason	safety.norway@tevapharm.com	+47 66 77 55 90
Meda	Zalna	infororge@mylan.com	+47 66 75 33 00
Esai	Targretin	nordic_medinfo@eisai.net	+46 8 501 01 600

Vedlegg 1 – Vilkår for det graviditetsforebyggende programmet for de orale retinoidene acitretin, alitretinoin og isotretinoin

Det graviditetsforebyggende programmet for orale retinoider har blitt harmonisert for å gi klar og konsis informasjon for både helsepersonell og pasienter.

Enhver bruk av acitretin, alitretinoin og isotretinoin hos kvinnelige pasienter som kan bli gravide skal være i samsvar med det graviditetsforebyggende programmet. Vilkårene for det graviditetsforebyggende programmet krever at forskrivere sikrer at hver kvinnelige pasient forstår at:

- orale retinoider utgjør en risiko for et ufødt barn og skal ikke brukes under graviditet
- hun må bruke sikker prevensjon uten avbrudd i minst en måned før hun starter behandlingen, under behandlingen og i én måned (i 3 år for acitretin) etter avsluttet behandling
- hun forstår behovet for og samtykker til regelmessig oppfølging og graviditetstesting før, månedlig under behandlingen og én måned etter avsluttet behandling (1-3 måneders intervaller i 3 år etter avsluttet behandling med acitretin)
- hun må slutte å bruke acitretin, alitretinoin eller isotretinoin umiddelbart og raskt ta kontakt med en lege dersom hun blir gravid eller tror hun kan være gravid