

16- Aug-2018

## **Retinoider (acitretin, adapalen, alitretinoin, bexaroten, isotretinoin, tazaroten och tretinoin) – Uppdatering avseende teratogenicitet och neuropsykiatriska störningar**

### **Säkerhetsinformation till hälso- och sjukvården (DHPC)**

Till hälso- och sjukvårdspersonal,

I samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten och Läkemedelsverket, vill samtliga innehavare av godkännande för försäljning av Retinoider informera er om följande:

#### ***Sammanfattning***

##### **Teratogenicitet**

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

##### **Neuropsykiatriska störningar**

- 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/remittera dem till lämplig behandling om så är nödvändigt. Särskild försiktighet ska iakttas för patienter med depression i anamnesen

#### ***Säkerhetsfrågans bakgrund***

Läkemedel som innehåller retionoider finns i orala och topikala former 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 keratiniseringsrubbingar. Tretinoin kan också användas för behandling av promyeloisk 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 (PRAC) förstärkt informationen som ges till

patienter och hälso- och sjukvårdspersonal (i produktinformationen och utbildningsmaterialet) avseende teratogenicitet och neuropsykiatriska störningar.

### **Risk för teratogenicitet**

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

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

I översynen utvärderades också tillgängliga data avseende säkerhet för de topikala retinoiderna (adapalen, alitretinoin, isotretinoin, tazaroten och tretinoin) under graviditet. Data visar att den systemiska exponeringen är försumbar efter topikal applicering och det är osannolikt att dessa produkter orsakar biverkningar hos fostret. Det är emellertid också känt att människor hör till en av de känsligaste arterna vad gäller retinoidtoxicitet. På grund av detta ansågs det att en försiktighetsåtgärd är lämpligt och att användning av topikala retinoider ska vara kontraindicerad under graviditet och hos kvinnor som planerar att bli gravida.

### **Neuropsykiatriska störningar**

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. Det har därför inte varit möjligt att identifiera en tydligt ökad risk för psykiska sjukdomar hos personer som tar orala retinoider jämfört med de som inte gör det. Det är dessutom känt att patienter med svåra hudsjukdomar redan har en ökad risk för psykiska sjukdomar. Det rekommenderas att patienter som tar orala retinoider informeras om risken för att de kan uppleva humörförändringar och beteendeförändringar och att de ska tala med läkare om detta inträffar. Alla patienter som visar tecken på depression ska remitteras till lämplig behandling enligt behov. Särskild försiktighet ska iakttas hos patienter som behandlas med orala retinoider och som har depression i anamnesen och alla patienter ska övervakas avseende tecken på depression.

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

## Övriga upplysningar

### Orala retinoider:

Neotigason Actavis är indicerat för utbredd psoriasis av företrädesvis pustulös och erythrodermisk typ samt invalidiserande pustulos och psoriasis på händer och fötter, erosiv oral lichen ruber, pityriasis rubra pilaris, kongenital iktyos och Mb Darier.

Isotretinoin Actavis är indicerat för svåra former av akne (till exempel nodulär eller konglobat akne eller akne med risk för permanent ärrbildning) som inte kontrolleras med adekvat standardbehandling med systemiska antibakteriella läkemedel och lokalbehandling.

Acitretin Orifarm är indicerad för utbredd psoriasis av företrädesvis pustulös och erythrodermisk typ samt invalidiserande pustulos och psoriasis på händer och fötter, och invalidiserande Dariers sjukdom hos vuxna.

Isotretinoin Orifarm är indicerad för svåra former av akne (till exempel nodulär eller konglobat akne eller akne med risk för permanent ärrbildning) som inte kontrolleras med adekvat standardbehandling med systemiska antibakteriella läkemedel och lokalbehandling.

Targretin Eisai är indicerat för behandling av vuxna patienter med hudmanifestationer i framskridet stadium av kutant T-cells lymfom (CTCL), som är resistent mot minst en systemisk behandling.

### Topikala Retinoider:

Acnatac Meda är indicerat för topikal behandling av acne vulgaris när pormaskar, papler och pustlar förekommer hos patienter som är 12 år eller äldre

Differin, Galderma Nordic är indicerat för Acne vulgaris på bröst, rygg och i ansiktet, då komedoner, papler och pustler dominerar.

Epiduo, Galderma Nordic 0,1% / 2,5% gel, Galderma Nordic är indicerat för kutan behandling av acne vulgaris när komedoner, papler och pustler förekommer. Epiduo är avsett för behandling av vuxna, ungdomar och barn från 9 år och uppåt.

Epiduo, Galderma Nordic 0,3% / 2,5% gel, Galderma Nordic är indicerat för kutan behandling av acne vulgaris med förekomst av komedoner, många papler och pustler.

### Biverkningsrapportering

Hälso- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)).

## Kontaktuppgifter till företag

Om du har ytterligare frågor eller vill ha mer information kan du kontakta:

Företag	Produktnamn	E-post	Telefon
Teva	Neotigason Actavis (acitretin) kapsel 10 mg och 25 mg  Isotretinoin Actavis kapsel 10 mg och 20 mg	<a href="mailto:Info@teva.se">Info@teva.se</a>	042-121100
Orifarm Generics	Acitretin Orifarm kapsel 10 mg och 25 mg  Isotretinoin Orifarm kapsel 10 mg och 20 mg	<a href="mailto:Info@orifarm.com">Info@orifarm.com</a>	040-680 02 60
Eisai	Targretin (bexaroten) kapsel 75 mg	<a href="mailto:nordic_medinfo@eisai.net">nordic_medinfo@eisai.net</a>	08-501 016 00
Meda	Acnatac gel 10 mg/g + 0,25 mg/g	<a href="mailto:info@medasverige.se">info@medasverige.se</a>	08-630 19 00
Galderma Nordic	Differin kräm 1 mg/g Epiduo gel 0,1% / 2,5% Epiduo gel 0,3% / 2,5%	<a href="mailto:nordic@galderma.com">nordic@galderma.com</a>	018-444 0330

Helsingborg 16 augusti 2018

Kristina H Lundberg  
Local Safety Officer Teva Sweden AB

## **Bilaga – Villkor för PPP för de orala retinoiderna acitretin, alitretinoin och isotretinoin**

- Det graviditetsförebyggande programmet (PPP) för orala retinoider har sammanfattats och harmoniserats för att ge klar och tydlig 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 forskrivare säkerställer att alla kvinnliga patienter förstår att orala retinoider utgör en risk för ett ofött barn 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 under minst 1 månad (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 omedelbart rådfråga läkare om hon blir gravid eller tror att hon kan vara gravid