

Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

## **Retinoidi: posodobitev informacij o teratogenosti in nevropsihiatričnih motnjah**

- **acitretin (Neotigason▼)**
- **adapalen (Belakne)**
- **alitretinoin (Toctino▼)**
- **izotretinoin (Roaccutane▼)**
- **tretinoin (Vesanoid, Zalna)**

Spoštovani!

V dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas spodaj navedeni imetniki dovoljenj za promet z zdravili oziroma začasni dovoljenj za vnos zdravil, ki vsebujejo retinoide, obveščamo o naslednjem:

### ***Povzetek***

#### **Teratogenost**

- Peroralni retinoidi so zelo teratogeni in se zato ne smejo uporabljati med nosečnostjo.
- Peroralni retinoidi acitretin, alitretinoin in izotretinoin se morajo uporabljati v skladu s pogoji programa za preprečevanje nosečnosti pri vseh ženskah v rodni dobi.
- O tveganjih, povezanih z jemanjem peroralnih zdravil, ki vsebujejo acitretin, alitretinoin in izotretinoin, se z bolnicami pogovorite, preden jim predpišete zdravilo. Pri tem si pomagajte s posodobljenimi in poenostavljenimi izobraževalnimi gradivi.
- Tudi uporaba zdravil za lokalno uporabo na koži, ki vsebujejo retinoide, je kot previdnostni ukrep pri nosečnicah in ženskah, ki načrtujejo zanositev, kontraindicirana.

#### **Nevropsihiatrične motnje**

- Pri bolnikih, ki so se zdravili s peroralnimi retinoidi, so poročali o redkih primerih depresije, poslabšanja depresije, tesnobe in nihanja razpoloženja.
- Bolnike, ki se zdravijo s peroralnimi retinoidi, je treba opozoriti, da lahko občutijo spremembe v razpoloženju in/ali vedenju in naj bodo sami kot tudi njihovi družinski člani na te spremembe pozorni ter se v primeru, da to opazijo, pogovorijo s svojim zdravnikom.
- Vse bolnike, ki se zdravijo s peroralnimi retinoidi, je treba spremljati glede znakov in simptomov depresije in jih napotiti na ustrezno zdravljenje, če je to potrebno. Posebno pozornost je treba nameniti bolnikom, ki imajo depresijo v anamnezi.

## **Dodatne informacije glede varnosti**

Zdravila, ki vsebujejo retinoide, so na voljo v oblikah za peroralno uporabo ali oblikah za lokalno uporabo na koži. Uporabljajo se za zdravljenje različnih oblik aken, hudega kroničnega ekcema rok, ki se ne izboljša po zdravljenju s kortikosteroidi, hudih oblik luskavice in motenj poroževanja. Tretinoin se lahko uporablja tudi za zdravljenje promielocitne levkemije, beksaroten<sup>1</sup> pa za zdravljenje kožnih manifestacij pri odraslih bolnikih s kožnim T-celičnim limfomom v razvitem stadiju.

Po nedavnem temeljitem pregledu vseh razpoložljivih podatkov, je Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) okrepil informacije o teratogenosti in nevropsihiatričnih motnjah, ki se preko informacij o zdravilih (SmPC, PIL) in izobraževalnih gradiv dajejo bolnikom in zdravstvenim delavcem.

### **Tveganje za teratogenost**

Peroralni retinoidi (acitretin, alitretinoin, beksaroten, izotretinoin in tretinoin) so zelo teratogeni.

Uporaba acitretina, alitretinoina in izotretinoina pri ženskah v rodni dobi mora biti v skladu s pogoji programa za preprečevanje nosečnosti. Za zdravila, ki vsebujejo beksaroten in peroralni tretinoin, so trenutni ukrepi za preprečevanje nosečnosti primerni in program za preprečevanje nosečnosti ni potreben zaradi uporabe za zdravljenje določenih vrst raka v bolnišničnem okolju pod nadzorom zdravnika specialista in tarčne populacije bolnikov.

Odbor PRAC je med pregledom ocenil tudi razpoložljive podatke o varnosti uporabe retinoidov za lokalno uporabo (adapalen, alitretinoin, izotretinoin, tazaroten<sup>2</sup> in tretinoin) med nosečnostjo. Podatki kažejo, da je sistemska izpostavljenost po lokalni uporabi zanemarljiva in da je verjetnost, da bi ta zdravila imela škodljive učinke na nerojenega otroka majhna. Vendar pa je potrjeno, da smo ljudje med najbolj občutljivimi vrstami z ozirom na toksičnost retinoidov. Kot preventivni ukrep se zato priporoča, da je uporaba retinoidov za lokalno uporabo pri nosečnicah in ženskah, ki načrtujejo zanositev, kontraindicirana.

### **Nevropsihiatrične motnje**

Pri bolnikih, ki so se zdravili s peroralnimi retinoidi, so poročali o primerih depresije, poslabšanja depresije, tesnobe in nihanja razpoloženja. Razpoložljivi podatki iz objavljene literature in posamezna poročila o neželenih učinkih zdravil, kažejo nasprotujoče si rezultate študij, objavljene študije pa imajo številne omejitve. Iz tega razloga ni bilo mogoče jasno določiti porasta tveganja za psihiatrične motnje pri ljudeh, ki jemljejo peroralne retinoide v primerjavi s tistimi, ki jih ne. Vendar pa je PRAC prepoznal, da so bolniki s hudimi kožnimi boleznimi zaradi narave bolezni bolj ranljivi za psihiatrične motnje, zato je priporočljivo bolnike, ki jemljejo peroralne retinoide, opozoriti na to, da se lahko pri njih pojavi sprememba v razpoloženju in vedenju ter naj se v tem primeru obrnejo na svojega zdravnika. Vsakega bolnika, ki kaže znake depresije, je treba napotiti na ustrezno zdravljenje, če je to potrebno. Posebno pozornost je treba nameniti bolnikom, ki se zdravijo s peroralnimi retinoidi in imajo depresijo v anamnezi, vse bolnike pa je treba spremljati za znake depresije.

---

<sup>1</sup> Zdravil, ki vsebujejo učinkovino beksaroten trenutno ni na trgu v RS.

<sup>2</sup> Zdravil, ki vsebujejo učinkovino tazaroten trenutno ni na trgu v RS.

Pregled je zajemal tudi razpoložljive podatke v povezavi z retinoidi za lokalno uporabo (adapalen, alitretinoin, izotretinoin, tazaroten in tretinoin). Podatki potrjujejo, da je njihova sistemska izpostavljenost po lokalni uporabi zanemarljiva in zato je malo verjetno, da predstavljajo tveganje za psihiatrične motnje.

Informacije o zdravilih bodo posodobljene in bodo vključevale rezultate tega pregleda podatkov. Izobraževalna gradiva za peroralne retinoide bodo posodobljena in razdeljena zdravnikom, ki lahko predpisujejo ta zdravila, farmacevtom, ki jih izdajajo, in bolnikom.

### ***Poziv k poročanju o domnevnih neželenih učinkih zdravil***

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zadevnimi zdravili, poročate v skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 57/14 in 27/17), na način, kot je objavljeno na spletni strani [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

Izpolnjen obrazec o domnevnem neželenem učinku zdravila pošljite nacionalnemu centru za farmakovigilanco na naslov Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, faks +386 (0)8 2000 510 ali na elektronski naslov [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si).

▼ Za retinoidna zdravila, ki se jemljejo peroralno in vsebujejo acitretin, alitretinoin ali izotretinoin, se izvaja dodatno spremljanje varnosti, kar označuje navzdol obrnjen črn trikotnik. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njihovi varnosti. Sami lahko k temu prispevate s poročanjem o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravil.

## **Kontaktne podatke družb**

Če imate dodatna vprašanja ali želite dodatne informacije, vas prosimo, da se obrnete na:

<b>Imetnik DzP oz. začasnega dovoljenja za vnos zdravila</b>	<b>Ime zdravila (INN)</b>	<b>e-pošta</b>	<b>Telefon</b>	<b>Faks</b>
Roche farmacevtska družba d.o.o.	Roaccutane (izotretinoin)	slovenija.info@roche.com	01 360 26 00	01 360 26 44
Actavis Group PTC (predstavnik Pliva Ljubljana d.o.o.)	Neotigason (acitretin)	safety.slovenia@tevapharm.com	01 589 03 90	/
GSK d.o.o., Ljubljana	Toctino (alitretinoin)	medical.x.si@gsk.com	01 28025 00	/
Sanolabor, d.d.	Vesanoid (tretinoin)	info@sanolabor.si	01 58542 11	01 524 90 33
Cheplapharm/ Kemofarmacija d.d.	Vesanoid (tretinoin)	farmakovigilanca@kemofarmacija.si	01 4709 823	/
Belupo d.o.o.	Belakne (adapalen)	info@belupo.si	01 300 95 10	01 432 63 11
Meda Pharma GmBH Co KG Mylan Healthcare d.o.o.	Zalna 10 mg/0,25 mg v 1g gel (klindamicin/tretinoin)	pv.slovenia@mylan.com	01 23 63180	/

S spoštovanjem,

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Mojca Šelih, mag. farm.

strokovna vodja

Pliva Ljubljana d.o.o.,

Sandra Lamešič, mag. farm.,

Vodilna strokovnjakinja za farmakovigilanco

GSK d.o.o., Ljubljana

Samo Zavrl, mag.farm.

Vodja medicinskega oddelka

Sanolabor, d.d.

Albina Zalar, mag. farm.

Vodja regulative in upravljanja kakovosti

Kemofarmacija d.d.

Mojca Tomažič, mag.farm.

Odgovorna oseba za farmakovigilanco

Belupo d.o.o.

Sonja Planinc, mag. farm.

Direktorica

Mylan Healthcare d.o.o.

Špela Zibelnik Stupar, mag.farm.

Vodja operative za Slovenijo, Srbijo, Makedonijo in Črno Goro

## **Priloga – Pogoji programa za preprečevanje nosečnosti za peroralne retinoide acitretin, alitretinoin in izotretinoin**

- Program za preprečevanje nosečnosti za peroralne retinoide je poenostavljen in usklajen tako, da bodo vsi zdravstveni delavci in bolniki prejeli jasne in natančne informacije. Vsaka uporaba acitretina, alitretinoina ali izotretinoina pri bolnicah v rodni dobi, mora biti v skladu s pogoji programa za preprečevanje nosečnosti. Pogoji programa za preprečevanje nosečnosti od zdravnika, ki predpiše zdravilo, zahtevajo zagotovilo, da vsaka bolnica razume, da peroralni retinoidi predstavljajo tveganje za nerojenega otroka in jih zato med nosečnostjo ne sme jemati.
- Bolnica mora uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito neprekinjeno najmanj 1 mesec pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in še 1 mesec [3 leta za acitretin] po zaključku zdravljenja.
- Bolnica razume potrebo po rednem spremljanju in testiranju nosečnosti pred zdravljenjem, mesečno med zdravljenjem in 1 mesec po zaključku zdravljenja (periodično v 1 do 3 mesečnih intervalih še 3 leta po zaključku zdravljenja z acitretinom) in se s tem strinja.
- Bolnica mora takoj prenehati jemati acitretin, alitretinoin ali izotretinoin in se nujno posvetovati z zdravnikom, če zanosi ali če sumi, da je v obdobju tveganja zanosila.