



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. juni 2018
EMA/261767/2018

Opdaterede forholdsregler til forebyggelse af graviditet under behandling med retinoider

Advarsel om risiko for neuropsykiatriske forstyrrelser gælder også for orale retinoider

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har afsluttet sin gennemgang af retinoidholdige lægemidler og vurderer, at det er nødvendigt at opdatere forholdsreglerne til forebyggelse af graviditet. Derudover vil en advarsel om risiko for neuropsykiatriske forstyrrelser (som f.eks. depression, angst og humørsvingninger) blive indført i ordinationsoplysningerne for orale retinoider (dvs. som indtages gennem munden).

Retinoider omfatter de aktive stoffer acitretin, adapalen, alitretinoin, bexaroten, isotretinoin, tazaroten og tretinoin. De tages gennem munden eller påføres som creme eller gel for at behandle forskellige sygdomme, der hovedsagelig rammer huden, herunder svær akne og psoriasis. Nogle retinoider anvendes også til at behandle visse former for kræft.

Gennemgangen bekræftede, at orale retinoider kan skade det ufødte barn og ikke må anvendes under graviditet. Desuden skal de orale retinoider acitretin, alitretinoin og isotretinoin, der anvendes til behandling af sygdomme, der hovedsagelig rammer huden, anvendes i overensstemmelse med betingelserne i et nyt graviditetsforebyggelsesprogram til kvinder, der kan blive gravide.

Topiske retinoider (der smøres på huden) må heller ikke anvendes under graviditet, ligesom kvinder, der planlægger at blive gravide, heller ikke må anvende dem.

Der findes flere oplysninger nedenfor.

Hvad angår risikoen for neuropsykiatriske forstyrrelser, var det som følge af begrænsninger i de tilgængelige data ikke muligt klart at fastslå, om denne risiko skyldes brugen af retinoider. Da patienter med svære hudsygdomme imidlertid kan være mere sårbare over for neuropsykiatriske forstyrrelser på grund af sygdommens natur, vil ordinationsoplysningerne for orale retinoider blive opdateret med en advarsel mod denne risiko. De tilgængelige oplysninger tyder på, at topiske retinoider ikke medfører en risiko for neuropsykiatriske bivirkninger, og det er derfor ikke nødvendigt at tilføje en advarsel til ordinationsoplysningerne.

Gennemgangen af retinoider blev udført af EMA's Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC), som undersøgte de tilgængelige data, herunder offentliggjort litteratur, bivirkninger indberettet efter markedsføring og yderligere oplysninger fra møder med interessenter og indsendt skriftligt materiale.



EMA's Udvalg for Lægemidler til Mennesker (CHMP) har nu besluttet at støtte PRAC's anbefalinger og har vedtaget agenturets endelige udtalelse. CHMP's udtalelse vil blive fremsendt til Europa-Kommissionen, som vil træffe en endelig juridisk bindende afgørelse med gyldighed i hele EU.

Information til patienter

- Retinoidholdige lægemidler, der hovedsagelig anvendes til at behandle hudsygdomme som f.eks. svær akne, er skadelige for det ufødte barn, hvis de tages under graviditet.
- Orale retinoider (der tages gennem munden) må derfor ikke anvendes under graviditet.
- Desuden må de orale retinoider acitretin, alitretinoin og isotretinoin ikke tages af kvinder, der kan blive gravide, medmindre de opfylder betingelserne i et særligt graviditetsforebyggelsesprogram.
- Graviditetsforebyggelsesprogrammet for acitretin, alitretinoin og isotretinoin vil omfatte:
 - graviditetstest før, under og efter endt behandling
 - anvendelse af mindst én sikker præventionsmetode under og efter behandling
 - en erklæringsblanket til bekræftelse af, at patienterne har modtaget relevant rådgivning
 - et påmindelseskort til patienter, der angiver, at lægemidlet ikke må anvendes under graviditet, og som indeholder oplysninger om graviditetstest og nødvendigheden af at bruge sikker prævention.
- Disse oplysninger vil også fremgå af indlægssedlen, og den ydre emballage vil blive påført en indrammet advarsel.
- Det er mindre sandsynligt, at topiske retinoider (der smøres på huden) kan skade det ufødte barn. Som forholdsregel må de dog ikke anvendes under graviditet, og kvinder, der planlægger at blive gravide, må heller ikke anvende dem.
- Der er risiko for forstyrrelser som f.eks. depression og angst ved behandling med orale retinoider. Advarsler vil blive tilføjet indlægssedlen for orale retinoider, ligesom der vil blive gjort opmærksom på tegn og symptomer, som patienter og pårørende skal holde øje med (f.eks. humørsvingninger eller adfærdændringer).
- Patienter, der har spørgsmål til deres behandling, bør tale med deres læge eller apotekspersonalet.

Information til sundhedspersoner

En gennemgang af de tilgængelige oplysninger vedrørende teratogenicitet og neuropsykiatriske forstyrrelser ved behandling med retinoidholdige lægemidler har vist, at der er behov for at styrke anbefalingerne vedrørende graviditetsforebyggelse og øge bevidstheden om mulige neuropsykiatriske risici.

- Orale retinoider (acitretin, alitretinoin, bexaroten, isotretinoin og tretinoin) er stærkt teratogene og må ikke anvendes under graviditet.
- Anvendelse af acitretin, alitretinoin og isotretinoin til behandling af kvinder, der kan blive gravide, skal ske i overensstemmelse med betingelserne i et graviditetsforebyggelsesprogram. Disse betingelser omfatter:
 - en vurdering af den enkelte kvindes mulighed for at blive gravid

- graviditetstest før, under og efter behandlingen
- anvendelse af mindst én sikker præventionsmetode under og efter behandling
- en erklæringsblanket, der angiver, at patienten og den ordinerende læge har gennemgået de relevante oplysninger, og at patienten har forstået rådgivningen.
- Hvad angår bexaroten og oral tretinoin, vurderes det, at gennemførelse af et graviditetsforebyggelsesprogram ikke er nødvendigt i betragtning af målpopulationen og den onkologiske indikation med speciallægebehandling på hospital.
- Der vil blive udleveret opdateret informationsmateriale til brug ved drøftelse af risiciene ved behandling med orale retinoider før ordination af acitretin, alitretinoin og isotretinoin til kvinder, der kan blive gravide.
- Hvad angår topiske retinoider (adapalen, alitretinoin, isotretinoin, tazaroten og tretinoin), viser de tilgængelige oplysninger, at den systemiske absorption er ubetydelig efter topisk anvendelse, og at disse produkter sandsynligvis ikke skader det ufødte barn. Som forholdsregel er topiske retinoider dog kontraindiceret hos gravide kvinder og kvinder, der planlægger at blive gravide.
- Der er indberettet sjældne tilfælde af depression, forværring af angst på grund af depression og humørsvingninger hos patienter, der tager orale retinoider. Evidens fra offentliggjort litteratur og individuelle sygehistorier er modstridende, og mange offentliggjorte studier rummer en række begrænsninger. Det har på dette grundlag ikke været muligt at identificere en klar stigning i risikoen for neuropsykiatriske forstyrrelser hos patienter, der tager orale retinoider, sammenholdt med patienter, der ikke gør,
- men da svære hudsygdomme i sig selv øger risikoen for psykiatriske forstyrrelser, indføres der en advarsel mod denne risiko i produktinformationen for orale retinoider.
- Patienter, der tager orale retinoider, bør oplyses om, at de kan opleve humørsvingninger og/eller adfærd ændringer, og at de og deres familie bør være opmærksomme på dette og tale med deres læge, hvis det forekommer.
- Patienter, der behandles med orale retinoider, bør overvåges for tegn og symptomer på depression, og de bør i givet fald henvises til relevant behandling. Der bør udvises særlig forsigtighed hos patienter med tidligere depression.
- For topiske retinoider (adapalen, alitretinoin, isotretinoin, tazaroten og tretinoin) er den systemiske absorption ubetydelig og vil sandsynligvis ikke medføre psykiatriske forstyrrelser.
- Yderligere oplysninger vil blive gjort tilgængelige på nationalt plan på et senere tidspunkt, efterhånden som anbefalingerne gennemføres.

Yderligere oplysninger om lægemidlet

Retinoider er derivater af A-vitamin, der fås som kapsler til indtagelse gennem munden eller som creme og gel, der smøres på huden. Orale retinoider anvendes til behandling af forskellige former for svær akne, svær håndeksem, som ikke reagerer på behandling med kortikosteroider, svære former for psoriasis og andre hudsygdomme og visse typer af kræft. Retinoider, der smøres på huden, anvendes til at behandle forskellige former for hudsygdomme, herunder mild til moderat akne.

Følgende retinoider er godkendt nationalt i en række EU-medlemsstater og er omfattet af denne gennemgang: acitretin, adapalen, alitretinoin, isotretinoin, tazaroten og tretinoin. Alitretinoin er også godkendt centralt som Panretin til behandling af hudlæsioner hos aidspatienter med Kaposis sarkom (en type hudkræft). Bexaroten er også godkendt centralt som Targretin til behandling af kutane T-cellelymfomer (en sjælden kræft i lymfevævet).

Mere om proceduren

Gennemgangen af retinoidholdige lægemidler blev iværksat den 8. juli 2016 på Det Forenede Kongeriges foranledning, jf. [artikel 31 i direktiv 2001/83/EF](#).

Gennemgangen blev først foretaget af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC), som har ansvar for vurdering af sikkerhedsspørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker, og som fremsatte en række anbefalinger. PRAC's anbefalinger blev fremsendt til Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP), som har ansvar for alle spørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker, og som vedtog agenturets udtalelse.

CHMP's udtalelse blev fremsendt til Europa-Kommissionen, som den 21. juni 2018 vedtog en endelig afgørelse med gyldighed i hele EU.