



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 juni 2018
EMA/261767/2018

Uppdaterade graviditetsförebyggande åtgärder under användning av retinoider

Varning om möjlig risk för neuropsykiatriska störningar ska också ingå för orala retinoider

Europeiska läkemedelsmyndigheten har avslutat sin granskning av läkemedel som innehåller retinoider och bekräftade att de graviditetsförebyggande åtgärderna behöver uppdateras. En varning om möjligheten att neuropsykiatriska störningar (t.ex. depression, oro/ångest och humörsvängningar) kan uppträda ska också ingå i forskrivningsinformationen för orala retinoider (tas genom munnen).

Till retinoider hör de aktiva substanserna acitretin, adapalen, alitretinoin, bexaroten, isotretinoin, tazaroten och tretinoin. De tas genom munnen eller appliceras som kräm eller gel för att behandla flera sjukdomar som främst drabbar huden, bland annat svår akne och psoriasis. Vissa retinoider används också för att behandla vissa cancerformer.

Granskningen bekräftade att orala retinoider kan skada det ofödda barnet och att de inte får användas under graviditeten. Kvinnor som kan få barn måste dessutom följa villkoren i ett nytt graviditetsförebyggande program när de tar de orala retinoiderna acitretin, alitretinoin och isotretinoin, som används för att behandla sjukdomar som främst drabbar huden.

Dessutom får inte topikala (appliceras på huden) retinoider användas under graviditeten eller av kvinnor som planerar att skaffa barn.

Mer information finns nedan.

Vad gäller risken för neuropsykiatriska störningar kunde det inte klart fastställas om denna risk berodde på användningen av retinoider, på grund av begränsningarna i de tillgängliga uppgifterna. Eftersom patienter med svåra hudsjukdomar kan vara känsligare för neuropsykiatriska störningar på grund av sjukdomens art, kommer dock forskrivningsinformationen för orala retinoider att uppdateras med en varning om denna möjliga risk. De tillgängliga uppgifterna tyder på att topikala retinoider inte medför någon risk för neuropsykiatriska biverkningar, varför inga ytterligare varningar kommer att behövas i forskrivningsinformationen.

Granskningen av retinoider utfördes av PRAC, EMA:s kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, som bedömde de tillgängliga uppgifterna, såsom publicerad litteratur, biverkningsrapporter efter godkännande för försäljning och ytterligare information som samlats in från berörda parter möten och skriftligt inlämnade uppgifter.



EMA:s kommitté för humanläkemedel (CHMP) har nu godkänt PRAC:s rekommendationer och antagit myndighetens slutliga yttrande. CHMP:s yttrande kommer att skickas till Europeiska kommissionen, som kommer att fatta ett slutligt rättsligt bindande beslut som gäller i hela EU.

Information till patienter

- Läkemedel som innehåller retinoider, och som främst används för att behandla hudrelaterade sjukdomar såsom svår akne, skadar det ofödda spädbarnet om de tas under graviditeten.
- Orala (tas genom munnen) retinoider får inte tas under graviditeten.
- Dessutom får inte de orala retinoiderna acitretin, alitretinoin och isotretinoin tas av kvinnor som kan få barn om inte villkoren i ett särskilt graviditetsförebyggande program uppfylls.
- Det graviditetsförebyggande programmet för acitretin, alitretinoin och isotretinoin kommer att innehålla följande:
 - graviditetstester före, under och efter avslutad behandling,
 - kravet att använda minst ett effektivt preventivmedel under och efter behandling,
 - ett "bekräftelseformulär" för att bekräfta att patienterna har fått lämplig rådgivning,
 - ett "patientens påminnelsekort" som meddelar att läkemedlet inte får tas under graviditeten, med information om graviditetstester och att effektiva preventivmedel måste användas.
- Ovanstående information kommer även att ingå i bipacksedeln, och en varningsruta kommer att läggas till på ytterförpackningen.
- Det är mindre troligt att topikala (appliceras på huden) retinoider skadar det ofödda barnet. Som försiktighetsåtgärd får de dock inte användas under graviditeten eller av kvinnor som planerar att skaffa barn.
- Vad gäller orala retinoider kan det finnas en möjlig risk för störningar som depression och ångest. Varningar kommer att ingå i bipacksedeln till orala retinoider, samt tecken och symtom som patienter och deras familjer bör uppmärksamma (t.ex. svängningar i humöret eller beteendet).
- Patienter som har frågor bör tala med läkare eller apotekspersonal.

Information till hälso- och sjukvårdspersonal

Efter en granskning av de tillgängliga uppgifterna om teratogenicitet och neuropsykiatriska störningar med läkemedel som innehåller retinoider fann man det nödvändigt att stärka rekommendationerna för graviditetsprevention och höja medvetenheten om möjliga neuropsykiatriska risker.

- Orala retinoider (acitretin, alitretinoin, bexaroten, isotretinoin och tretinoin) är starkt teratogena och får inte användas under graviditeten.
- Acitretin, alitretinoin och isotretinoin måste användas i enlighet med villkoren i ett graviditetsförebyggande program av alla kvinnor i fertil ålder. De inbegriper följande:
 - en bedömning av varje kvinnas möjlighet att bli gravid,
 - graviditetstester före behandlingen, under behandlingen och efter avslutad behandling,
 - kravet att använda minst ett effektivt preventivmedel under och efter behandling,

- ett "riskbekräftelseformulär" som patienter och förskrivare ska gå igenom och bekräfta att de har fått och förstått lämplig rådgivning.
- Mot bakgrund av målpopulationen och en onkologisk indikation för specialistvård på sjukhus anses det för bexaroten och oralt tretinoin inte nödvändigt att genomföra ett graviditetsförebyggande program.
- Uppdaterat utbildningsmaterial kommer att tillhandahållas för att leda diskussionen om riskerna med orala retinoider innan acitretin, alitretinoin och isotretinoin förskrivs till kvinnor i fertil ålder.
- För topikala retinoider (adapalen, alitretinoin, isotretinoin, tazaroten och tretinoin) visar de tillgängliga uppgifterna att det systemiska upptaget är försumbart efter topikal applicering och att produkterna troligen inte orsakar fosterskada. Som försiktighetsåtgärd är topikala retinoider dock kontraindicerade under graviditeten och hos kvinnor som planerar att bli gravida.
- Fall av depression, oro/ängest till följd av förvärrad depression och humörsvängningar har rapporterats med frekvensen "sällsynt" hos patienter som tar orala retinoider. Beläggen från den publicerade litteraturen och enskilda fallrapporter är motstridiga, och många publicerade studier uppvisar flera begränsningar. Det har därför inte varit möjligt att identifiera någon tydlig ökning av risken för neuropsykiatriska störningar hos personer som tar orala retinoider jämfört med dem som inte gör det.
- Eftersom allvarliga hudsjukdomar i sig ökar risken för psykiska störningar införs dock en varning om denna möjliga risk i produktinformationen för orala retinoider.
- Patienter som tar orala retinoider bör informeras om att de kan uppleva svängningar i humöret och/eller beteendet, och att de och deras familjer bör vara uppmärksamma på detta och tala med läkare om så sker.
- Patienter som behandlas med orala retinoider bör övervakas avseende tecken och symtom på depression och vid behov remitteras till lämplig behandling. Särskild försiktighet ska iakttas för patienter med depression i anamnesen.
- För topikalt applicerade retinoider (adapalen, alitretinoin, isotretinoin, tazaroten och tretinoin) är det systemiska upptaget försumbart och orsakar troligen inte psykiska störningar.
- Ytterligare information kommer att finnas på nationell nivå vid ett senare tillfälle när rekommendationerna genomförs.

Mer om läkemedlet

Retinoider är derivat av A-vitamin och finns som kapslar som ska tas genom munnen eller som kräm eller gel för applicering på huden. Retinoider som tas genom munnen används för att behandla olika former av svår akne, svårt handeksem som inte svarar på behandling med kortikosteroider, svåra former av psoriasis och andra hudsjukdomar, samt vissa typer av cancer. Retinoider som appliceras på huden används för att behandla olika hudsjukdomar, såsom lindrig till måttlig akne.

Följande retinoider har godkänts nationellt i ett antal EU-medlemsstater och ingår i denna granskning: acitretin, adapalen, alitretinoin, isotretinoin, tazaroten och tretinoin. Alitretinoin har också godkänts centralt som Panretin för behandling av hudlesioner hos aidspatienter med Kaposi sarkom (en typ av

hudcancer). Bexaroten har godkänts centralt som Targretin för behandling av kutant T-cellslymfom (CTCL, en sällsynt cancer i lymfvävnaden).

Mer om förfarandet

Granskningen av läkemedel som innehåller retinoider inleddes den 8 juli 2016 på begäran av Förenade kungariket, enligt [artikel 31 i direktiv 2001/83/EG](#).

Granskningen genomfördes först av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC), den kommitté som ansvarar för bedömning av säkerhetsfrågor för humanläkemedel, vilken har lämnat en rad rekommendationer. PRAC:s rekommendationer skickades till kommittén för humanläkemedel (CHMP), som ansvarar för frågor rörande humanläkemedel, vilken antog myndighetens yttrande.

CHMP:s yttrande vidarebefordrades till Europeiska kommissionen, som utfärdade ett slutligt rättsligt bindande beslut den 21 juni 2018 som gäller i alla EU-medlemsstater.