

10.12.2018.

Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od teratogenosti i mogućem razvoju neuropsihijatrijskih poremećaja prilikom primjene lijekova iz skupine retinoida (acitretin, adapalen, alitretinoin, beksaroten, izotretinoin, tazaroten i tretinoin)

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) nositelji odobrenja za lijekove iz skupine retinoida žele Vas informirati o sljedećem:

Sažetak

Teratogenost

- Oralni retinoidi su vrlo teratogeni i ne smiju se primjenjivati tijekom trudnoće.
- Oralni retinoidi acitretin, alitretinoin i izotretinoin moraju se primjenjivati u skladu s uvjetima programa za prevenciju trudnoće kod svih žena reproduktivne dobi.
- Razgovarajte o rizicima liječenja oralnim lijekovima koji sadrže retinoide sa ženama prije nego što im propišete acitretin, alitretinoin i izotretinoin, služeći se revidiranim i pojednostavljenim edukacijskim materijalima.
- Topikalni retinoidi također su kontraindicirani u trudnica i žena koje planiraju trudnoću, iz predostrožnosti.

Neuropsihijatrijski poremećaji

- U bolesnika liječenih oralnim retinoidima rijetko su prijavljeni slučajevi depresije, pogoršanja depresije, anksioznosti i promjena raspoloženja.
- Upozorite bolesnike koji uzimaju oralne retinoide da može doći do promjene raspoloženja i/ili ponašanja te da oni i članovi njihove obitelji obrate pozornost na to i obrate se liječniku ako primijete takve promjene.
- Nadzirite sve bolesnike koji se liječe oralnim retinoidima za znakove i simptome depresije te ih uputite na odgovarajuće liječenje, ako je potrebno. Potreban je poseban oprez u bolesnika s depresijom u anamnezi.

Dodatne informacije

Lijekovi koji sadrže retinoide dostupni su u oblicima za oralnu i topikalnu primjenu, a u širokoj su uporabi za liječenje različitih oblika akni, teškog kroničnog ekcema na šakama koji ne odgovara na liječenje kortikosteroidima, teških oblika psorijaze i poremećaja keratinizacije. Tretinoin se može koristiti i za liječenje promijelocitne leukemije, dok se beksaroten koristi u liječenju kožnih manifestacija uznapredovalog kutanog T-staničnog limfoma.

Nakon nedavne iscrpne ocjene svih relevantnih podataka, Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (engl. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) tražilo je da se dodatno

naglaise informacije o teratogenosti i neuropsihijatrijskim poremećajima koje se daju bolesnicima i zdravstvenim radnicima (kroz informacije o lijeku i edukacijske materijale).

Rizik od teratogenosti

Oralni retinoidi (acitretin, alitretinoin, beksaroten, izotretinoin i tretinoin) su vrlo teratogeni.

Acitretin, alitretinoin i izotretinoin se kod žena reproduktivne dobi moraju primjenjivati u skladu s uvjetima programa za prevenciju trudnoće.

S obzirom na ciljanu populaciju i primjenu za onkološke indikacije pod nadzorom liječnika specijalista u bolničkom okruženju, mjere opreza koje se trenutno provode za beksaroten i oralni tretinoin smatraju se prikladnima, pa za njih nije potrebno implementirati program za prevenciju trudnoće.

Ocjena je obuhvatila i dostupne podatke o sigurnosti topikalnih retinoida (adapalen, alitretinoin, izotretinoin, tazaroten i tretinoin) tijekom trudnoće. Podaci su pokazali da je sistemska izloženost nakon topikalne primjene zanemariva te da nije vjerojatno da će ti lijekovi uzrokovati negativne ishode za plod. Međutim, također je poznato da su ljudi jedna od najosjetljivijih vrsta na toksičnost retinoida. Zbog toga je, kao mjera predostrožnosti, primjena topikalnih retinoida kontraindicirana u trudnica i žena koje planiraju trudnoću.

Neuropsihijatrijski poremećaji

U bolesnika liječenih oralnim retinoidima prijavljeni su slučajevi depresije, pogoršanja depresije, anksioznosti i promjena raspoloženja. Dostupni dokazi iz objavljene literature i pojedinačnih prijava pokazuju oprečne rezultate ispitivanja, a objavljena ispitivanja imaju niz ograničenja. Stoga nije bilo moguće utvrditi jasno povećanje rizika od psihijatrijskih poremećaja kod osoba koje uzimaju oralne retinoide u odnosu na one koje ih ne uzimaju. Nadalje, poznato je kako su bolesnici s teškim kožnim poremećajima pod povećanim rizikom od psihijatrijskih poremećaja. Preporučuje se savjetovati bolesnike koji uzimaju oralne retinoide da može doći do promjena raspoloženja i ponašanja te im reći da se obrate svom liječniku ako primijete takve promjene. Svakog bolesnika koji pokazuje znakove depresije treba uputiti na odgovarajuće liječenje, ako je potrebno. Posebnu pozornost treba dati bolesnicima koji se liječe oralnim retinoidima s anamnezom depresije. Sve bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova depresije.

Ocjena je obuhvatila i dostupne podatke povezane s topikalnim retinoidima (adapalen, alitretinoin, izotretinoin, tazaroten i tretinoin). Podaci su pokazali da je sistemska izloženost nakon topikalne primjene zanemariva te da nije vjerojatno da će njihova primjena rezultirati rizikom od psihijatrijskih poremećaja.

Informacije o lijekovima će se ažurirati kako bi se uvrstili rezultati ove ocjene. Edukacijski materijali za oralne retinoide će se izraditi i distribuirati liječnicima koji propisuju navedene lijekove, ljekarnicima koji ih izdaju te bolesnicima.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prilikom prijavljivanja sumnji na nuspojave koriste *on-line* obrazac za prijavu nuspojava koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (www.halmed.hr). Iako je ovaj obrazac primarno namijenjen pacijentima, primjenjivati ga mogu i zdravstveni radnici čime se pojednostavljuje proces prijavljivanja sumnji na nuspojave. Prilikom slanja prijava putem *on-line* obrasca, u polju „*Dodatni komentari*“ potrebno je navesti kontakt podatke prijavitelja.

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

Kontakt podaci nositelja odobrenja

Nositelj odobrenja	Naziv lijeka	Djelatna tvar	E-mail	Telefon/fax
Belupo lijekovi i kozmetika d.d.	Sona 1 mg/1 g gel Sona 1 mg/1 g krema	adapalen	tatjana.ajhler-duretek@belupo.hr pharmacovigilance@belupo.hr	01/2481-214
Pliva Hrvatska d.o.o. (lokalni predstavnik nositelja odobrenja Actavis Group PTC Ehf)	Neotigason 10 mg tvrde kapsule ▼ Neotigason 25 mg tvrde kapsule ▼	acitretin	safety.croatia@tevapharm.com	01/ 372 4774
Roche d.o.o.	Roaccutane 10 mg meke kapsule ▼	izotretinon	croatia.drugsafety@roche.com	01/4722-333

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek.

Privitak - Uvjeti programa za prevenciju trudnoće prilikom primjene oralnih retinoida acitretina, alitretinoina i izotretinoina

- Program za prevenciju trudnoće prilikom primjene oralnih retinoida pojednostavljen je i usuglašen kako bi se pružile jasne i sažete informacije i za zdravstvene radnike i za bolesnike. Bilo kakva primjena acitretina, alitretinoina i izotretinoina kod žena kod kojih postoji mogućnost trudnoće, mora biti provedena u kontekstu programa za prevenciju trudnoće. Uvjeti programa za prevenciju trudnoće zahtijevaju od liječnika koji propisuju lijek da osiguraju da svaka bolesnica razumije kako primjena oralnih retinoida predstavlja rizik za nerođeno dijete i da se ne smiju uzimati tijekom trudnoće.
- Bolesnica mora neprekidno koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom najmanje mjesec dana prije početka liječenja, tijekom i još mjesec dana nakon završetka liječenja (3 godine za acitretin).
- Bolesnica treba razumjeti potrebu i pristati na redovito praćenje i testiranje na trudnoću prije početka liječenja, po mogućnosti jednom mjesečno tijekom liječenja te mjesec dana nakon završetka liječenja (odnosno u intervalima od 1 – 3 mjeseca tijekom razdoblja od 3 godine nakon završetka liječenja acitretinom).
- Bolesnica mora odmah prestati uzimati acitretin, alitretinoin ili isotretinoin i hitno se obratiti liječniku ako zatrudni ili misli da bi mogla biti trudna.

S poštovanjem,



Mr. sc. Tatjana Ajhler Đuretek, dr. med., Odgovorna osoba za farmakovigilanciju u EU, EU QPPV za Belupo lijekovi i kozmetika d.d.,



Martino Grizelj, dr. med., Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Actavis Group PTC ehf



Alma Vrdoljak, mag. pharm., Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Roche d.o.o.