

Julie 2018

Retinoizi cu administrare pe cale orală și topică - actualizări cu privire la teratogenicitate și tulburările neuropsihice

- ▼¹Actanac 10 mg/g + 0,25 mg/g gel (clindamicină+tretinoin)
- Epiduo 1 mg/25 mg/g gel (adapalena+peroxid de benzoil)
- Isotrexin 0,5 mg/g+20 mg/g gel (isotretinoin+teritromicină)
- ▼ Neotigason 10 mg capsule (acitretin)
- ▼ Roaccutane 10 mg capsule moi (isotretinoin)
- ▼ Sotret 10 mg capsule moi (isotretinoin)
- ▼ Sotret 20 mg capsule moi (isotretinoin)
- Vesanoid 10 mg capsule moi (tretinoin)

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului și cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin retinoizi cu administrare orală și topică (acitretin, adapalena, isotretinoin și tretinoin), comercializate pe teritoriul României, companiile Actavis Group Pte Ehf., Galderma International, Terapia S.A. România, Roche Romania SRL, GlaxoSmithKline SRL (GSK), Meda Pharma GmbH & Co. Kg și CN Unifarm S.A., doresc să vă informeze cu privire la următoarele aspecte:

Rezumat

Teratogenicitate

- Retinoizii cu administrare orală sunt puternic teratogeni și nu trebuie utilizați în timpul sarcinii.
- În cazul femeilor aflate la vârstă fertilă, medicamentele cu administrare orală care conțin retinoizii acitretin, alitretinoin și isotretinoin trebuie utilizate cu respectarea condițiilor din Programul de prevenire a sarcinii (PPS).

¹ ▼ Aceste medicamente fac obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate.

- Riscurile administrării pe cale orală a medicamentelor care conțin retinoizi trebuie discutate cu pacientele înainte de a le prescrie acictrin, alitretinoin și isotretinoin, utilizând materiale educaționale revizuite și simplificate.
- De asemenea, retinoizii cu administrare topică sunt contraindicați la gravide și la femeile care doresc să rămână gravide, ca măsură de precauție.

Tulburări neuropsihice

- La pacienții la care s-au administrat retinoizi pe cale orală au fost raportate rare cazuri de depresie, depresie agravată, anxietate și modificări ale dispoziției.
- Pacienții aflați în tratament cu retinoizi administrați pe cale orală, precum și familiile acestora, trebuie informați că pot prezenta modificări de dispoziție și/sau comportament la care să fie atenți și pe care să le raporteze medicului, în cazul apariției.
- Toți pacienții tratați cu retinoizi cu administrare pe cale orală trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de depresie și, dacă este necesar, se recomandă un tratament adecvat. O atenție specială trebuie acordată pacienților cu antecedente de depresie.

Informații generale privind datele de siguranță

Medicamentele care conțin retinoizi sunt disponibile în forme farmaceutice cu administrare orală sau topică și sunt utilizate pe scară largă în tratamentul diverselor forme de acnee, forme cronice severe de eczemă a mâinilor care nu răspund la corticoterapie, forme severe de psoriasis și tulburări de keratinizare. Retinoiul poate fi utilizat și în tratamentul leucemiei premielocitare. Bexaroten este utilizat în tratamentul manifestărilor cutanate ale stadiilor avansate de limfom cu celule T.

În urma unei analize aprofundate recente a tuturor datelor relevante, Comitetul EMA de evaluare a riscurilor în materie de farmacovigilență a subliniat importanța informațiilor oferite pacienților și cadrelor medicale (prin intermediul Informații despre medicament și a materialelor educaționale) cu privire la teratogenitate și tulburările neuropsihice.

Riscul teratogen

Retinoizii cu administrare orală (acictrin, alitretinoin, bexarotene, isotretinoin și tretinoin) sunt puternic teratogeni.

Utilizarea de acictrin, alitretinoin și isotretinoin la femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să respecte condițiile din Programul de prevenire a sarcinii (PPS). În ceea ce privește bexaroten și tretinoin cu administrare orală, se consideră că, având în vedere indicațiile oncologice care fac obiectul asistenței specializate în mediul spitalicesc, precum și populația de pacienți vizată, măsurile existente la momentul actual sunt adecvate, nefiind prin urmare necesară implementarea unui PPS.

Analiza a evaluat, de asemenea, datele disponibile cu privire la siguranța retinoizilor cu administrare topică (adapalena, alitretinoin, isotretinoin, tazarotene și tretinoin) pe durata sarcinii. Datele evidențiază faptul că nivelul de expunere sistemică este neglijabil după

aplicarea topică și că este puțin probabil ca aceste produse să genereze reacții adverse fetale. Cu toate acestea, este un fapt recunoscut că omul este una dintre cele mai sensibile specii la toxicitatea retinoidă. Plecând de la aceste premise, s-a considerat că este recomandabilă o abordare precaută și că utilizarea retinoidilor cu administrare topică trebuie contraindicată pe durata sarcinii și la femeile care doresc să rămână gravide.

Tulburări neuropsihice

La pacienții tratați cu retinoizi cu administrare orală au fost raportate cazuri de depresie, depresie agravată, anxietate și modificări ale dispoziției. Dovezile disponibile din literatura de specialitate publicată și rapoartele de caz individuale indică rezultate contradictorii ale studiilor, studiile publicate fiind gravate de o serie de limitări. Din acest motiv, nu a putut fi delimitată o creștere netă a riscului de tulburări psihice la persoanele la care se administrează retinoizi pe cale orală, comparativ cu cele care nu urmează acest tratament. Mai mult decât atât, este un fapt recunoscut că pacienții cu afecțiuni cutanate severe sunt expuși ei înșiși unui risc crescut de tulburări psihice. Se recomandă ca pacienții în tratament cu retinoizi pe cale orală să fie informați despre posibilitatea de apariție a modificărilor de dispoziție și comportament, cât și despre necesitatea de a se adresa medicului în această eventualitate. Orice pacient care prezintă semne de depresie trebuie îndrumat către un medic specialist pentru tratament adecvat, dacă este necesar. O atenție specială trebuie acordată pacienților tratați cu retinoizi pe cale orală și cu depresie în antecedente, și toți pacienții trebuie monitorizați pentru semne de depresie.

Analiza a evaluat, de asemenea, datele disponibile cu privire la siguranța retinoidilor cu administrare topică (adapalena, alitretinoin, isotretinoin, tazarotene și tretinoin). Conform datelor respective, nivelul de expunere sistemică este neglijabil după aplicarea topică și asocierea acestuia cu riscul de tulburări psihice este puțin probabilă.

Informațiile despre medicament vor fi actualizate pentru a include rezultatele acestei analize. Materialele educaționale cu privire la retinoizi cu administrare orală vor fi elaborate și distribuite medicilor prescriptori, farmacistilor și pacienților.

Apel la raportarea de reacții adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentelor care conțin acitretin, adapalena, isotretinoin și tretinoin, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anna.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportază o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Sr. Aviator Sărătescu nr. 48, sector 1,

București 011478- RO, România

Tel: + 4 021 317 11 02

Fax: +4 0213 163 497

E-mail: adr@anna.ro

www.anna.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanțele locale ale deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață (DAP), la următoarele date de contact:

DAFP	Medicament	Email	Telefon	Fax
ROCHE ROMÂNIA SRL	Roscutane 10 mg capsule moi	romania.drug_safety@roche.com	+40212064748	+40372003290
ACTAVIS GROUP PTC EHF - ISLANDA	Neotigason 10 mg capsule	safety.romania@ceva-romania.ro	+40212306524	+40212306523
GALDERMA INTERNATIONAL - FRANȚA	Epiduo 1 mg/25 mg/g gel	pharmacovigilance@neolapharma.ro: pharmacovigilance@neolapharma.ro	+40212331781	+40212331782
TERAPIA S.A. ROMÂNIA	Sotret 10 mg capsule moi	romania.office@sunpharma.com	+40264501502	+40264415.097
TERAPIA S.A. ROMÂNIA	Sotret 20 mg capsule moi.	romania.office@sunpharma.com	+40264501502	+40264415.097
GLAXOSMITHKLINE (GSK) S.R.L. - ROMÂNIA	Isotrexin 0,5 mg/g-20 mg/g gel	farmacovigilenta.romania@gsk.com	+40213028208	+40213028209
MEDA PHARMA GMBH & CO. KG - GERMANIA	Actenac 10 mg/g +0,25 mg/g gel	lacrimioara.ogarnovic@soflex.ro pv.romania@mylan.com	+40724214567 0372.579.004	+40314013738 0371.600.328
CN UNIFARM S.A. - ROMÂNIA	Vesanolđ 10 mg capsule moi	farmacovigilenta@unifarmromania.ro	+40752265033	+40374930477

▼ Aceste medicamente fac obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate.

Coordonatele de contact ale reprezentanțelor locale ale Deținătorilor de autorizație de punere pe piață

Pentru întrebări și informații suplimentare vă rugăm să contactați:

DAFP/ Reprezentant al DAFP	Adresa	Medicament	Email	Telefon	Fax
ROCHE ROMÂNIA SRL	Piața Presei Libere, Nr. 3-5, Clădirea City Gate -- Turnul de Sud, Departamentul Medical, etaj 6, Sector 1, 013702, București, România	Roscutane 10 mg capsule moi	romania.medinfo@roche.com	+40212064748	+40372003290

TEVA PHARMACEU TICALS S.R.L.	Calea 13 Septembrie nr 90, etaj 9, sector 5, Bucuresti, Romania	Neotigeson 10 mg capsule	safety.romania@teva -romania.ro	+40212306524	+40212306523
GALDERMA INTERNATIO NAL - FRANTA	Str. Biharla, nr. 67- 77, Clădirea F, sector 1, 013981 Bucuresti, Romania	Epiduo 1 mg/25 mg/g gel	office.neole@neolap harma.ro; pharmacovigilance@ neolapharma.ro	+40212331781	+40212331782
TERAPIA S.A. ROMÂNIA	Str Fabricii nr 124 Cluj-Napoca, 400632 Romania	Sotret 10 mg capsule moi	romania.office@sun pharma.com	+40264501502	+40264415097
TERAPIA S.A. ROMÂNIA	Str Fabricii nr 124 Cluj-Napoca, 400632 Romania	Sotret 20 mg capsule moi	romania.office@sun pharma.com	+40264501502	+40264415097
GLAXOSMITH KLINE (GSK) S.R.L. - ROMÂNIA	Opera Center One, str. Costache Negri nr. 1-5, et 5 și 6 (zona 1), Cod 050552, sector 5, Bucuresti, Romania	Isotrexin 0,5 mg/g+ 20 mg/g gel	medical.ro@gsk.com	+40213028208	+40213028209
MEDA PHARMA GMBH & CO. KG - GERMANIA	Florasca Business Park, Cladrea B, Parter, Calea Florasca, nr. 169A, corp B, parter, sector 1, Bucuresti, Romania	Actanac 10 mg/g + 0,25 mg/g gel	lacramioara.oganovi ci@softlex.ro pv.romania@mylan. com	+407224214567 0372.579.004	+40314013738 0371.600.328
CN UNIFARM S.A. - ROMÂNIA	Str. Av. Ștefan Săntăscu Nr. 48, Sector 1, București 011478, Romania	Vesnoid 10 mg capsule moi	farmacovigilanta@u nifarmromania.ro;	+40752265033	+40374930477

Anexă - Condiții prevăzute în Programul de prevenire a sarcinii pentru reținoizii cu administrare orală, acitretin și isotretinoin

- Programul de prevenire a sarcinii (PPS) în cazul utilizării de reținoizi cu administrare pe cale orală a fost simplificat și armonizat astfel încât să furnizeze informații clare și concise atât profesioniștilor din domeniul sănătății, cât și pacienților. Orice utilizare a medicamentelor care conțin acitretin, alitretinoin și isotretinoin la pacienți cu potențial fertil trebuie să aibă loc în contextul unui Program de prevenire a sarcinii. Condițiile Programului de prevenire a sarcinii impun medicilor prescripitori să se asigure că fiecare pacientă înțelege că reținoizii cu administrare pe cale orală constituie un risc pentru făt și nu trebuie administrați pe durata sarcinii;
- Pacienta înțelege și acceptă necesitatea contracepției eficiente, fără întrerupere, cu cel puțin o lună înainte de începerea tratamentului, pe durata tratamentului și timp de o lună (3 ani pentru acitretin) după încheierea acestuia;
- Pacienta înțelege necesitatea și acceptă efectuarea de teste de sarcină și monitorizări periodice înainte de inițierea tratamentului, în mod ideal în fiecare lună pe parcursul tratamentului și timp de 1 lună după încheierea acestuia (la intervale de 1-3 luni după terminarea tratamentului cu acitretin, timp de 3 ani).
- În situația în care rămâne gravidă sau crede că ar putea fi gravidă, pacienta trebuie să întrerupă administrarea de acitretin sau isotretinoin imediat și să consulte de urgență un medic.

Cu stimă,

Dr. Marius Ursu, Medical Director, Roche Romania S.R.L.

Aoa-Maria Cucu, Assoc. Director External Affairs Division, Teva Pharmaceuticals S.R.L.

Dr. Lavinia Bran, Medical Director, Head of Medical Affairs, Neola Pharma SRL

Dr. Adina Soboslai, Consilier Medic, Terapia SA România

Dr. Laura Adela Munteanu, Medical Director, GlaxoSmithKline SRL Romania

**Farm. Pr. Lăcrămioara Oganovici, Regulatory Affairs and Pharmacovigilance Local contact
for MEDA Pharma GmbH Portfolio**

Farm. Orlanda Adriana, Farmacist Responsabil Farmacovigilanta, C.N. Unifarm S.A