

Direktadresserat informationsbrev till hälso- och sjukvårdspersonal

Mars 2024

Orala retinoider (acitretin, alitretinoin och isotretinoin)

Påminnelse om det graviditetsförebyggande programmet och villkoren för förskrivning och expediering

Bästa hälso- och sjukvårdspersonal,

I samråd med Fimea vill innehavarna av försäljningstillstånd för läkemedel innehållande acitretin, alitretinoin och isotretinoin påminna om följande saker:

Om det graviditetsförebyggande programmet:

- **Orala retinoider är mycket teratogena och får inte användas under graviditet. Därför används ett graviditetsförebyggande program.**
- **Nyligen genomförda studier har visat att åtgärderna i det graviditetsförebyggande programmet inte efterföljs tillräckligt och att graviditeter fortsätter att inträffa hos kvinnor som exponerats för orala retinoider. Hälso- och sjukvårdspersonal ska komma ihåg följande:**
 - **Fertila kvinnor måste genomgå medicinskt övervakade graviditetstester strax före behandlingen med acitretin-, isotretinoin- och alitretinoin, helst månadsvis under behandlingen samt 1 månad efter avslutad behandling med isotretinoin och alitretinoin. Efter avslutad behandling med acitretin ska ett medicinskt övervakat graviditetstest utföras regelbundet med 1–3 månaders intervall i 3 år.**
 - **Fertila kvinnor måste använda ett effektivt preventivmedel (ett icke-användarberoende medel, t.ex. en spiral) eller två kompletterande användarberoende preventivmedel. Preventivmedel måste användas utan avbrott i minst 1 månad innan behandlingen påbörjas, under hela behandlingen, och i 1 månad efter avslutad behandling med isotretinoin och alitretinoin samt i 3 år efter avslutad behandling med acitretin.**
 - **Detta gäller för alla fertila kvinnor, även sexuellt inaktiva patienter samt patienter med amenorré, om det inte enligt förskrivarens uppfattning finns övervägande skäl som grundar sig på att det inte finns någon risk för graviditet.**
 - **Kvinnor som blir gravida ska sluta ta acitretin, alitretinoin eller isotretinoin omedelbart och kvinnan ska snarast remitteras till en läkare som är specialiserad på eller bekant med teratologi för utvärdering och rådgivning.**

Angående förskrivnings- och expedieringsvillkor:

- **Isotretinoin och alitretinoin kan endast expedieras efter ordination av en **specialist i dermatologi** eller en läkare som agerar under hens tillsyn. Förskrivning och expediering av läkemedlet till kvinnor som kan bli gravida är begränsat till 30 dagars medicinering per recept, och fortsatt behandling kräver ett nytt recept. För kvinnor som kan bli gravida gäller ett ordinerat recept i sju (7) dagar efter att receptet skrivits ut.**

- **Acitretin** får endast expedieras efter ordination av **en specialist i gynekologi, obstetrik eller dermatologi** eller en läkare som arbetar under hans tillsyn. Förskrivning och expediering av läkemedlet till kvinnor som kan bli gravida är begränsat till 30 dagars medicinering per recept, och fortsatt behandling kräver ett nytt recept. För kvinnor som kan bli gravida gäller ett ordinerat recept i sju (7) dagar efter att receptet skrivits ut.
- Begränsningen av receptets giltighet och mängd läkemedel som ska förskrivas, som ingår i förskrivnings- och expedieringsvillkoren, gäller inte de kvinnor för vilka den förskrivande läkaren med rättmätiga skäl kan konstatera att de inte kan bli gravida. Den förskrivande läkaren skriver Sic! -märket, varvid apoteket kan expediera läkemedlet enligt recept.

Farhågor för säkerheten – bakgrund:

Under 2018, efter utvärderingen av läkemedel som innehåller retinoider, baserat på rekommendationen från Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) Drug Safety Risk Assessment Committee (PRAC), bekräftades det graviditetsförebyggande programmet för dessa produkter, riskminimeringsåtgärderna (RMM) uppdaterades, och innehavarna av försäljningstillstånd ombads att genomföra en läkemedelsanvändningsstudie (DUS) och en enkätundersökning om effektiviteten av de uppdaterade riskminimeringsåtgärderna.

Studien av läkemedelsanvändning, "Evaluation of the effectiveness of pregnancy prevention programme (PPP) for oral retinoids (acitretin, alitretinoin, and isotretinoin): a European before-after drug utilisation study (DUS) using secondary data" utfördes mellan juli 2014 och december 2020. Studien uppdelades i tre perioder: den första före PRACs utvärdering (från juli 2014 till juni 2016), den andra efter utvärderingen men före genomförandet av riskminimeringsåtgärder (från juli 2016 till dess att utbildningsmaterialet distribuerats i varje land) och den tredje efter genomförandet av riskminimeringsåtgärder (från påbörjande av distributionen av utbildningsmaterialet till december 2020). Därmed kunde förändringarna i förskrivnings- och övervakningspraxis efter uppdateringen av det graviditetsförebyggande programmet utvärderas.

Enkätundersökningen, "Prescriber and Patient/Caregiver Survey: Effectiveness measures to investigate awareness, knowledge, and adherence to the Risk Minimization Measures (RMMs) of the Pregnancy Prevention Program (PPP) for oral retinoids (acitretin, alitretinoin, and isotretinoin)", utfördes 2021. I undersökningen bedömdes hälso- och sjukvårdspersonalens och patienternas medvetenhet och kunskaper om det graviditetsförebyggande programmet samt hur de efterföljde programmet.

Resultaten av studien för läkemedelsanvändning visade att användningen av preventivmedel och utförandet av graviditetstester fortfarande är låga, att graviditeter fortfarande inträffar hos kvinnor som exponerats för orala retinoider oftare än vad som skulle vara acceptabelt och att de flesta av dessa graviditeter resulterar i avbrytning.

Resultaten av studien visade att både hälso- och sjukvårdspersonalen och patienter var medvetna om riskminimeringsåtgärderna i det graviditetsförebyggande programmet, om retinoidernas teratogenicitet och förbudet att använda dem under graviditet, samt om kravet att använda preventivmedel och utföra regelbundna graviditetstester under behandlingen. Dessa riskminimeringsåtgärder efterföljdes dock inte tillräckligt, och skillnader noterades mellan deltagande länder. Hälso- och sjukvårdspersonal följde inte i tillräcklig utsträckning det graviditetsförebyggande programmets krav om att utföra övervakade graviditetstester och säkerställa användningen av effektiva preventivmedel under och efter avslutad behandling.

Rapportering av biverkningar:

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera biverkningar hos patienter som tar orala retinoider till Fimea:

www-plats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

eller till innehavare av försäljningstillstånd:

Företagens kontaktuppgifter

Innehavare av försäljningstillstånd / lokal representant	Läkemedlets namn	Telefonnummer / e-post
GlaxoSmithKline Oy	Toctino (alitretinoin)	☎: 010 303030 @: FI.safety@gsk.com
Orifarm Generics A/S	Isotretinoin Orifarm (isotretinoin)	☎: 09 7746 870 @: pharmacovigilance@orifarm.com
Orifarm Generics A/S	Acitretin Orifarm (acitretin)	☎: 09 7746 870 @: pharmacovigilance@orifarm.com
Orifarm Generics A/S	Alitretinoin Orifarm (alitretinoin)	☎: 09 7746 870 @: pharmacovigilance@orifarm.com
Pharmathen SA; Orion Corporation	Isotretinoin Orion (isotretinoin)	☎: 010 439 8250 @: pharmacovigilance@pharmathen.com @: medical.questions@orionpharma.com
Teva Finland Oy	Isotretinoin Actavis (isotretinoin)	☎: 020 180 5900 @: infofinland@tevapharm.com
Teva Finland Oy	Neotigason (acitretin)	☎: 020 180 5900 @: infofinland@tevapharm.com
2care4 Generics Aps	Isotracin (isotretinoin)	☎: 7610 1500 @: GE-Pharmacovigilance@2care4generics.dk