



CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE  
SERVICIUL MEDICAL  
Nr. 3015  
Ziua 15 Luna 10 Anul 2018

MINISTERUL SĂNĂȚII  
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI  
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.15  
Fax: +4021-315.34.97  
www.anm.ro

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE  
CĂȘINEA PREȘEDINTE  
Nr. 24/928

MINISTERUL SĂNĂȚII  
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI  
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE  
INȚERARE Nr. 1677E  
IESIRE  
Ziua 10 Luna 10 Anul 2018

Către,

**CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE**  
**Domnului Președinte Răzvan Teohari Vulcănescu**

Vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Europeană a Medicamentului, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) și companiile Actavis Group Ptc Ehf., Galderma International, Terapia S.A. România, Roche Romania SRL, GlaxoSmithKline SRL (GSK), Meda Pharma GmbH & Co. Kg și CN Unifarm S.A. pentru informarea profesioniștilor din domeniul sănătății referitor la actualizări cu privire la teratogenicitate și tulburările neuropsihice asociate medicamentelor care conțin retinoizi, cu administrare pe cale orală și topică.

Companiile Actavis Group Ptc Ehf., Galderma International, Terapia S.A. România, Roche Romania SRL, GlaxoSmithKline SRL (GSK), Meda Pharma GmbH & Co. Kg și CN Unifarm S.A. vor iniția informarea profesioniștilor din domeniul sănătății prin intermediul documentului „Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății”, în legătură cu acest aspect, conform planului de comunicare agreat.

Această modalitate de informare, utilizată sistematic în UE, are ca scop avertizarea profesioniștilor din domeniul sănătății asupra unor probleme de siguranță în administrarea unor medicamente.

ANMDM a avizat textul scrisorii de informare către profesioniștii din domeniul sănătății pe care o distribuie companiile menționate anterior și publică pe website (www.anm.ro) aceeași informație la rubrica – Medicamente de Uz Uman - Farmacovigilență – Comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății.

Anexăm la această adresă documentul menționat anterior.

Precizăm că această informație a fost transmisă și Ministerului Sănătății – Direcția Farmaceutică și Dispozitive Medicale, Colegiului Medicilor din România și Colegiului Farmaciștilor din România.

**PREȘEDINTE,**

**Coordonator Serviciu  
Farmacovigilență  
și Managementul Riscului**

Dr. Alexandru VELICU

Dr. Roxana STROE



Medic Sef  
[Signature]

PCU  
[Signature]

[Handwritten notes and signatures]

Iulie 2018

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

- ▼<sup>1</sup>Actanac 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+eritromicină)
- ▼ 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 Ptc 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 vârsta fertilă, medicamentele cu administrare orală care conțin retinoizii acitretin, alitretinoin și isotretinoin trebuie utilizate cu respectarea condițiilor din Programul de prevenire a sarcinii (PPS).

<sup>1</sup> ▼ 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 acitretin, 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 psoriazis și tulburări de keratinizare. Tretinoimul 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 (acitretin, alitretinoin, bexarotene, isotretinoin și tretinoin) sunt puternic teratogeni.

Utilizarea de acitretin, 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 retinoizilor 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 grevate 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 retinoizilor 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 retinoizii cu administrare orală vor fi elaborate și distribuite medicilor prescripitori, farmaciștilor 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.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

**Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale**  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1,  
București 011478- RO, România  
Tel: + 4 021 317 11 02  
Fax: +4 0213 163 497  
E-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

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

DAPP	Medicament	Email	Telefon	Fax
ROCHE ROMÂNIA SRL	Roaccutane 10 mg capsule moi	romania.drug_safety@roche.com	+40212064748	+40372003290
ACTAVIS GROUP PTC EHF - ISLANDA	Neotigason 10 mg capsule	safety.romania@teva-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	Actanac 10 mg/g +0,25 mg/g gel	lacramioara.oganovici@softlex.ro pv.romania@mylan.com	+40724214567 0372.579.004	+40314013738 0371.600.328
CN UNIFARM S.A. - ROMANIA	Vesanoid 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:

DAPP/ Reprezentant al DAPP	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	Roaccutane 10 mg capsule moi	romania.medinfo@roche.com	+40212064748	+40372003290

TEVA PHARMACEU TICALS S.R.L.	Calca 13 Septembrie nr 90, etaj 9, sector 5, București, România	Neotigason 10 mg capsule	safety.romania@teva-romania.ro	+40212306524	+40212306523
GALDERMA INTERNATIO NAL - FRANȚA	Str. Biharia, nr. 67- 77, Clădirea F, sector 1, 013981 București, România	Epiduo 1 mg/25 mg/g gel	office.neola@neolap harma.ro; pharmacovigilance@ neolapharma.ro	+40212331781	+40212331782
TERAPIA S.A. ROMÂNIA	Str Fabricii nr 124 Cluj-Napoca, 400632 România	Sotret 10 mg capsule moi	romania.office@sun pharma.com	+40264501502	+40264415097
TERAPIA S.A. ROMÂNIA	Str Fabricii nr 124 Cluj-Napoca, 400632 România	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, București, România	Isotrexin 0,5 mg/g+ 20 mg/g gel	medical.ro@gsk.com	+40213028208	+40213028209
MEDA PHARMA GMBH & CO. KG - GERMANIA	Floreasca Business Park, Clădirea B, Parter, Calea Floreasca, nr. 169A, corp B, parter, sector 1, Bucuresti, Romania	Actanac 10 mg/g + 0,25 mg/g gel	lacramioara.oganovi ci@softflex.ro  pv.romania@mylan. com	+40724214567  0372.579.004	+40314013738  0371.600.328
CN UNIFARM S.A. - ROMÂNIA	Str. Av. Ștefan Sănătescu Nr. 48, Sector 1, București 011478, Romania	Vesanoid 10 mg capsule moi	farmacovigilenta@u nifarmromania.ro;	+40752265033	+40374930477

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

- Programul de prevenire a sarcinii (PPS) în cazul utilizării de retinoizi 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 paciente cu potențial fertil trebuie să aibă loc în contextul unui Program de prevenire a sarcinii. Condițiile Programului de prevenire a sarcinii impun medicilor prescriptori să se asigure că fiecare pacientă înțelege că retinoizii 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 Ursa, Medical Director, Roche Romania S.R.L.

Ana-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. Lacramioara Oganovici, Regulatory Affairs and Pharmacovigilance Local contact for MEDA Pharma GmbH Portfolio

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