



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. Juni 2018  
EMA/261767/2018

## Aktualisierte Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung während der Anwendung von Retinoiden

### Warnhinweis auf ein mögliches Risiko für neuropsychiatrische Störungen künftig auch für orale Retinoide

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat ihre Überprüfung retinoidhaltiger Arzneimittel abgeschlossen und bestätigt, dass eine Aktualisierung der Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung erforderlich ist. Darüber hinaus wird ein Warnhinweis auf die Möglichkeit des Auftretens neuropsychiatrischer Störungen (wie etwa Depressionen, Angst und Stimmungsschwankungen) in die Verschreibungsinformationen für orale Retinoide (jene zum Einnehmen) aufgenommen.

Zu den Retinoiden zählen die Wirkstoffe Acitretin, Adapalen, Alitretinoin, Bexaroten, Isotretinoin, Tazaroten und Tretinoin. Sie werden oral eingenommen oder als Cremes oder Gels aufgetragen, um verschiedene Erkrankungen vor allem der Haut, einschließlich schwerer Akne und Psoriasis, zu behandeln. Einige Retinoide werden auch zur Behandlung bestimmter Krebsformen angewendet.

Die Überprüfung hat bestätigt, dass orale Retinoide dem ungeborenen Kind schaden können und nicht während der Schwangerschaft angewendet werden dürfen. Darüber hinaus müssen die Retinoide Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin, die zur Behandlung von Erkrankungen vor allem der Haut angewendet werden, von gebärfähigen Frauen im Einklang mit den Bedingungen eines neuen Programms zur Schwangerschaftsverhütung angewendet werden.

Topische Retinoide (solche zum Auftragen auf die Haut) dürfen auch weder während der Schwangerschaft noch von Frauen, die eine Schwangerschaft planen, angewendet werden.

Weitere Informationen sind im Folgenden aufgeführt.

Bezüglich des Risikos neuropsychiatrischer Störungen war es aufgrund der begrenzten verfügbaren Daten nicht möglich, eindeutig festzustellen, ob dieses Risiko auf die Anwendung von Retinoiden zurückzuführen ist. Unter Berücksichtigung jedoch, dass Patienten mit schweren Hauterkrankungen aufgrund des Wesens der Erkrankung anfälliger für neuropsychiatrische Störungen sein können, werden die Verschreibungsinformationen für orale Retinoide aktualisiert, indem ein Warnhinweis auf dieses mögliche Risiko aufgenommen wird. Verfügbare Daten weisen darauf hin, dass bei topischen Retinoiden kein Risiko für neuropsychiatrische Nebenwirkungen besteht; daher müssen keine zusätzlichen Warnhinweise in die Verschreibungsinformationen aufgenommen werden.

Die Überprüfung von Retinoiden wurde vom Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA durchgeführt, der die verfügbaren Daten beurteilte. Hierzu zählten



die veröffentlichte Literatur, Berichte über Nebenwirkungen nach der Markteinführung und zusätzliche Informationen, die bei Treffen mit Interessengruppen und aus schriftlichen Einreichungen gewonnen wurden.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP) hat nun die Empfehlungen des PRAC befürwortet und das endgültige Gutachten der Agentur angenommen. Das Gutachten des CHMP wird an die Europäische Kommission weitergeleitet, die einen EU-weit gültigen, rechtsverbindlichen Beschluss erlassen wird.

### **Informationen für Patienten**

- Retinoidhaltige Arzneimittel, die vor allem zur Behandlung von Erkrankungen der Haut (wie etwa schwerer Akne) angewendet werden, sind für das ungeborene Kind schädlich, wenn sie während der Schwangerschaft eingenommen werden.
- Orale Retinoide (zum Einnehmen) dürfen nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.
- Darüber hinaus dürfen die oralen Retinoide Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin von gebärfähigen Frauen nur eingenommen werden, wenn die Bedingungen eines speziellen Programms zur Schwangerschaftsverhütung erfüllt sind.
- Das Programm zur Schwangerschaftsverhütung für Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin wird Folgendes umfassen:
  - Schwangerschaftstest vor, während und nach der Behandlung;
  - die Notwendigkeit der Anwendung mindestens einer wirksamen Methode zur Schwangerschaftsverhütung während und nach der Behandlung;
  - ein „Bestätigungsformular“, um zu bestätigen, dass die Patientinnen angemessen beraten wurden;
  - eine „Erinnerungskarte für Patientinnen“ mit dem Hinweis, dass das Arzneimittel nicht während der Schwangerschaft angewendet werden darf, und mit Informationen über Schwangerschaftstests und die Notwendigkeit der Anwendung wirksamer Verhütungsmethoden.
- Die vorstehenden Informationen werden ebenfalls in die Packungsbeilage aufgenommen und auf die Umverpackung wird ein umrahmter Warnhinweis aufgedruckt.
- Topische Retinoide (zum Auftragen auf die Haut) haben eine geringere Wahrscheinlichkeit, dem ungeborenen Kind zu schaden. Als Vorsichtsmaßnahme dürfen sie jedoch während der Schwangerschaft und von Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht angewendet werden.
- Bei oralen Retinoiden besteht ein mögliches Risiko von Störungen, wie etwa Depressionen und Angst. In die Packungsbeilage oraler Retinoide werden Warnhinweise sowie Anzeichen und Symptome aufgenommen, auf die Patienten und deren Familien achten sollten (wie etwa Veränderungen der Stimmung oder des Verhaltens).
- Patienten, die Fragen haben, sollten sich an ihren Arzt oder Apotheker wenden.

### **Informationen für Angehörige der Heilberufe**

Eine Überprüfung der verfügbaren Daten zu Teratogenität und neuropsychiatrischen Störungen im Zusammenhang mit retinoidhaltigen Arzneimitteln kam zu dem Schluss, dass die Notwendigkeit

besteht, die Empfehlungen zur Schwangerschaftsverhütung zu stärken und über mögliche neuropsychiatrische Risiken aufzuklären.

- Orale Retinoide (Acitretin, Alitretinoin, Bexaroten, Isotretinoin und Tretinoin) sind stark teratogen und dürfen während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.
- Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin müssen bei allen gebärfähigen Frauen gemäß den Bedingungen eines Programms zur Schwangerschaftsverhütung angewendet werden. Hierzu zählen:
  - eine Beurteilung aller Frauen hinsichtlich des Potenzials einer Schwangerschaft;
  - Schwangerschaftstests vor, während und nach der Behandlung;
  - die Notwendigkeit mindestens einer wirksamen Methode zur Schwangerschaftsverhütung während und nach der Behandlung;
  - ein „Risiko-Akzeptanzformular“ für Patientinnen und verschreibende Ärzte, das durchgesprochen werden muss und bestätigt, dass eine angemessene Beratung erteilt und verstanden wurde.
- Man ist bei Bexaroten und oralem Tretinoin der Auffassung, dass die Umsetzung eines Programms zur Schwangerschaftsverhütung angesichts der Zielpopulation und des onkologischen Anwendungsgebiets, das der fachärztlichen Versorgung in einer Krankenhausumgebung bedarf, nicht notwendig ist.
- Es werden aktualisierte Schulungsmaterialien bereitgestellt, um das Gespräch über die Risiken oraler Retinoide vor der Verschreibung von Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin an gebärfähige Frauen zu leiten.
- In Bezug auf topische Retinoide (Adapalen, Alitretinoin, Isotretinoin, Tazaroten und Tretinoin) zeigen die verfügbaren Daten, dass die systemische Resorption nach topischer Anwendung vernachlässigbar ist und es unwahrscheinlich ist, dass diese Arzneimittel dem Fötus schaden. Als Vorsichtsmaßnahme sind topische Retinoide jedoch bei schwangeren Frauen sowie bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, kontraindiziert.
- Fälle von Depressionen, durch Depressionen verstärkte Angst und Stimmungsänderungen wurden bei Patienten, die orale Retinoide einnahmen, selten berichtet. Evidenz aus der veröffentlichten Literatur und einzelne Fallberichte sind widersprüchlich und viele veröffentlichte Studien weisen eine Reihe von Einschränkungen auf. Auf dieser Grundlage war es nicht möglich, einen klaren Anstieg des Risikos neuropsychiatrischer Störungen bei Personen, die orale Retinoide einnehmen, im Vergleich zu Personen, die dies nicht tun, festzustellen.
- Da schwere Hauterkrankungen an sich jedoch das Risiko psychiatrischer Störungen erhöhen, wird ein Warnhinweis auf dieses mögliche Risiko in die Produktinformationen oraler Retinoide aufgenommen.
- Patienten, die orale Retinoide einnehmen, sollten darauf hingewiesen werden, dass sie Veränderungen ihrer Stimmung und/oder ihres Verhaltens bei sich feststellen können und dass sie und ihre Angehörigen darauf achten und mit ihrem Arzt sprechen sollten, wenn dies eintritt.
- Mit oralen Retinoiden behandelte Patienten sollten im Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer Depression überwacht und, falls erforderlich, zu einer angemessenen Behandlung überwiesen werden. Besondere Vorsicht gilt bei Patienten mit Depressionen in der Anamnese.

- Bei topisch anzuwendenden Retinoiden (Adapalen, Alitretinoin, Isotretinoin, Tazaroten und Tretinoin) ist die systemische Resorption vernachlässigbar und es ist unwahrscheinlich, dass sie zu psychiatrischen Störungen führt.
- Weitere Informationen werden auf nationaler Ebene zu gegebener Zeit verfügbar sein, wenn die Empfehlungen umgesetzt werden.

---

### Weitere Informationen über das Arzneimittel

Retinoide sind Vitamin-A-Derivate, die als Kapseln zum Einnehmen oder als Cremes und Gels zum Auftragen auf die Haut erhältlich sind. Retinoide zum Einnehmen werden zur Behandlung verschiedener Formen schwerer Akne, schwerer Handekzeme, die auf eine Behandlung mit Kortikosteroiden nicht ansprechen, schwerer Formen von Psoriasis und anderer Hauterkrankungen sowie bestimmter Krebsarten angewendet. Retinoide zum Auftragen auf die Haut werden zur Behandlung verschiedener Hauterkrankungen, einschließlich leichter bis mittelschwerer Akne, angewendet.

Die folgenden Retinoide wurden auf nationaler Ebene in einer Reihe von Mitgliedstaaten der EU zugelassen und sind von dieser Überprüfung abgedeckt: Acitretin, Adapalen, Alitretinoin, Isotretinoin, Tazaroten und Tretinoin. Alitretinoin wurde auch zentral als Panretin zur Behandlung von Hautläsionen bei AIDS-Patienten mit Kaposi-Sarkom (ein Hautkrebstyp) zugelassen. Bexaroten wurde zentral als Targretin zur Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms (CTLC, eine seltene Krebserkrankung des lymphatischen Gewebes) zugelassen.

### Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung retinoidhaltiger Arzneimittel wurde am 8. Juli 2016 auf Anfrage des Vereinigten Königreichs gemäß [Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG](#) eingeleitet.

Die Überprüfung erfolgte zunächst durch den Beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), den für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss, der eine Reihe von Empfehlungen aussprach. Die Empfehlungen des PRAC wurden an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), der für Fragen zu Humanarzneimitteln zuständig ist, weitergeleitet; der CHMP nahm das Gutachten der Agentur an.

Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet, die am 21.06.2018 einen endgültigen, in allen EU-Mitgliedstaaten rechtlich bindenden Beschluss erließ.