



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 juni 2018
EMA/261767/2018

Bijgewerkte maatregelen voor zwangerschapspreventie tijdens gebruik van retinoiden

Bovendien opname van een waarschuwing over mogelijk risico op neuropsychiatrische stoornissen voor orale retinoiden

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft zijn beoordeling van retinoïde-bevattende geneesmiddelen afgerond en stelde vast dat bijwerking van de maatregelen voor zwangerschapspreventie noodzakelijk is. Daarnaast wordt in de voorschriftinformatie voor orale (via de mond in te nemen) retinoiden een waarschuwing opgenomen over de kans dat neuropsychiatrische stoornissen (zoals depressie, angst en stemmingswisselingen) kunnen optreden.

Retinoiden omvatten de werkzame stoffen acitretine, adapaleen, alitretinoïne, bexaroteen, isotretinoïne, tazaroteen en tretinoïne. Ze worden via de mond ingenomen of aangebracht als crèmes of gels voor de behandeling van verschillende aandoeningen die voornamelijk de huid aantasten, waaronder ernstige acne en psoriasis. Sommige retinoiden worden ook gebruikt om bepaalde vormen van kanker te behandelen.

Op grond van de beoordeling werd vastgesteld dat orale retinoiden schadelijk kunnen zijn voor het ongeboren kind en niet mogen worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Daarnaast moeten de orale retinoiden acitretine, alitretinoïne en isotretinoïne, die worden gebruikt voor de behandeling van aandoeningen die voornamelijk de huid aantasten, worden gebruikt in overeenstemming met de voorwaarden van een nieuw zwangerschapspreventieprogramma door vrouwen die kinderen kunnen krijgen.

Topische (op de huid aan te brengen) retinoiden mogen ook niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, en evenmin door vrouwen die zwanger willen worden.

Meer informatie is hieronder te vinden.

Met betrekking tot het risico op neuropsychiatrische stoornissen is het zo dat door de beperkingen van de beschikbare gegevens niet duidelijk kon worden vastgesteld of het gebruik van retinoiden dit risico geeft. Aangezien patiënten met ernstige huidaandoeningen mogelijk gevoeliger zijn voor neuropsychiatrische stoornissen vanwege de aard van de ziekte, zal de voorschriftinformatie voor orale retinoiden echter worden bijgewerkt met een waarschuwing over dit mogelijke risico. De beschikbare gegevens wijzen erop dat topische retinoiden geen risico op neuropsychiatrische bijwerkingen met zich meebrengen en dat daarom geen aanvullende waarschuwingen aan de voorschriftinformatie hoeven te worden toegevoegd.



De beoordeling van retinoiden werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het EMA en betrof de beschikbare gegevens, waaronder gepubliceerde literatuur, meldingen van bijwerkingen na het in de handel brengen en aanvullende informatie afkomstig van bijeenkomsten van belanghebbenden en schriftelijke opmerkingen.

Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA heeft nu de aanbevelingen van het PRAC goedgekeurd en het definitieve advies van het Geneesmiddelenbureau aanvaard. Het advies van het CHMP zal worden toegezonden aan de Europese Commissie, die een definitief juridisch bindend besluit zal nemen dat geldig is in de hele EU.

Informatie voor patiënten

- Retinoïde-bevattende geneesmiddelen, die voornamelijk worden gebruikt voor de behandeling van aandoeningen van de huid zoals ernstige acne, zijn schadelijk voor de ongeboren baby bij gebruik tijdens de zwangerschap.
- Orale (via de mond in te nemen) retinoiden mogen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.
- Daarnaast mogen de orale retinoiden acitretine, alitretinoïne en isotretinoïne niet worden gebruikt door vrouwen die kinderen kunnen krijgen, tenzij wordt voldaan aan de voorwaarden van een speciaal zwangerschapspreventieprogramma.
- Het zwangerschapspreventieprogramma voor acitretine, alitretinoïne en isotretinoïne omhelst het volgende:
 - zwangerschapstesten vóór, tijdens en na stopzetting van de behandeling;
 - de noodzaak ten minste één effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens en na de behandeling;
 - een ‘bevestigingsformulier’ om te bevestigen dat patiënten passend advies hebben gekregen;
 - een ‘herinneringskaart voor patiënten’ waarop staat dat het geneesmiddel niet tijdens de zwangerschap mag worden gebruikt, en met informatie over zwangerschapstesten en de noodzaak om effectieve anticonceptie te gebruiken.
- De bovenstaande informatie zal ook worden opgenomen in de bijsluiter en op de buitenverpakking komt een omkaderde waarschuwing.
- Topische (op de huid aan te brengen) retinoiden hebben minder kans het ongeboren kind schade toe te brengen. Uit voorzorg mogen ze echter niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt en evenmin door vrouwen die zwanger willen worden.
- Bij orale retinoiden kan er een mogelijk risico zijn op stoornissen zoals depressie en angst. In de bijsluiter van orale retinoiden zullen waarschuwingen worden opgenomen, en ook de tekenen en symptomen waarop patiënten en hun families moeten letten (zoals wisselingen in stemming of gedrag).
- Patiënten die vragen hebben, dienen contact op te nemen met hun arts of apotheker.

Informatie voor professionele zorgverleners

De conclusie van een beoordeling van de beschikbare gegevens over teratogenese en neuropsychiatrische stoornissen met retinoïde-bevattende geneesmiddelen was dat het noodzakelijk is

de aanbevelingen voor zwangerschapspreventie aan te scherpen en om het bewustzijn over mogelijke neuropsychiatrische risico's te vergroten.

- Orale retinoiden (acitretine, alitretinoïne, bexaroteen, isotretinoïne en tretinoïne) zijn sterk teratogeen en mogen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.
- Voor alle vrouwen die kinderen kunnen krijgen, geldt dat citretine, alitretinoïne en isotretinoïne moeten worden gebruikt in overeenstemming met de voorwaarden van een zwangerschapspreventieprogramma (PPP). Het betreft:
 - een beoordeling of de vrouw zwanger kan worden;
 - zwangerschapstesten voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandeling en na de behandeling;
 - verplicht gebruik van ten minste één effectieve anticonceptiemethode tijdens en na de behandeling;
 - een 'risicobevestigingsformulier' dat patiënten en voorschrijvers dienen door te nemen en waarmee wordt bevestigd dat passend advies is gegeven en wordt begrepen.
- Voor bexaroteen en oraal tretinoïne wordt geoordeeld dat, gezien de doelpopulatie en een oncologische indicatie waaraan specialistische behandeling in een ziekenhuisomgeving is verbonden, de invoering van een PPP niet noodzakelijk is.
- Er zal bijgewerkt voorlichtingsmateriaal worden verstrekt als leidraad voor de bespreking van de risico's van orale retinoiden voordat vrouwen die kinderen kunnen krijgen acitretine, alitretinoïne en isotretinoïne voorgeschreven krijgen.
- Voor topische retinoiden (adapaleen, alitretinoïne, isotretinoïne, tazaroteen en tretinoïne) blijkt uit de beschikbare gegevens dat de systemische absorptie verwaarloosbaar is na topische aanbrengring en dat het onwaarschijnlijk is dat deze producten schadelijke gevolgen hebben voor de foetus. Uit voorzorg worden topische retinoiden echter gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen en bij vrouwen die zwanger willen worden.
- Gevallen van depressie, door depressie verergerde angst en stemmingswisselingen zijn zelden gemeld bij patiënten die orale retinoiden gebruiken. Bewijs uit gepubliceerde literatuur en individuele case-reports is tegenstrijdig en veel gepubliceerde onderzoeken hebben een aantal beperkingen. Het is op basis hiervan niet mogelijk geweest een duidelijk verhoogd risico op neuropsychiatrische stoornissen vast te stellen bij personen die orale retinoiden gebruiken in vergelijking met personen die dat niet doen.
- Aangezien ernstige huidandoeningen op zichzelf het risico op psychiatrische stoornissen verhogen, wordt echter een waarschuwing over dit mogelijke risico opgenomen in de productinformatie voor orale retinoiden.
- Patiënten die orale retinoiden gebruiken, moeten erop worden gewezen dat zij veranderingen in hun stemming en/of gedrag kunnen ervaren en dat zij en hun familie hiervoor alert moeten zijn, en in voorkomend geval contact moeten opnemen met hun arts.
- Patiënten die worden behandeld met orale retinoiden, dienen gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van depressie en, indien noodzakelijk, verwezen te worden voor een passende therapie. Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan patiënten met een voorgeschiedenis van depressie.

- Voor topisch aangebrachte retinoïden (adapaleen, alitretinoïne, isotretinoïne, tazaroteen en tretinoïne) is de systemische absorptie verwaarloosbaar en het is onwaarschijnlijk dat dit leidt tot psychiatrische stoornissen.
- Meer informatie zal te zijner tijd op nationaal niveau beschikbaar zijn als de aanbevelingen ten uitvoer worden gelegd.

Meer over het geneesmiddel

Retinoïden zijn vitamine A-derivaten die verkrijgbaar zijn in de vorm van capsules voor inname via de mond of als crèmes en gels voor aanbrenging op de huid. Retinoïden voor inname via de mond worden gebruikt voor de behandeling van verscheidene vormen van ernstige acne, ernstig handeczeem dat niet reageert op behandeling met corticosteroiden, ernstige vormen van psoriasis en andere huidaandoeningen, en bepaalde soorten kanker. Retinoïden die worden aangebracht op de huid worden gebruikt voor de behandeling van verscheidene huidaandoeningen, waaronder lichte tot matige acne.

De volgende retinoïden zijn op nationaal niveau toegelaten in een aantal lidstaten van de EU en zijn de middelen waarop deze beoordeling betrekking heeft: acitretine, adapaleen, alitretinoïne, isotretinoïne, tazaroteen en tretinoïne. Alitretinoïne is ook centraal toegelaten als Panretin voor de behandeling van huidletsels bij aids-patiënten met Kaposi-saroom (een soort huidkanker). Bexaroteen is centraal toegelaten als Targretin voor de behandeling van cutaan T-cellymfoom (CTCL, een zeldzame kanker van het lymfweefsel).

Meer over de procedure

De beoordeling van retinoïde-bevattende geneesmiddelen werd op zaterdag 8 juli 2016 op verzoek van het Verenigd Koninkrijk in gang gezet krachtens [artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG](#).

De beoordeling werd eerst uitgevoerd door het raadgevend Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de evaluatie van veiligheidskwesties voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, dat een aantal aanbevelingen heeft gedaan. De aanbevelingen van het PRAC werden toegezonden aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), dat verantwoordelijk is voor vraagstukken met betrekking tot geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het CHMP aanvaardde het advies van het Geneesmiddelenbureau.

Het advies van het CHMP werd toegezonden aan de Europese Commissie, die op 21/06/2018 een definitief juridisch bindend besluit nam dat in alle EU-lidstaten van toepassing is.