

GEADRESSEERDE
ADRES
POSTCODE WOONPLAATS

Datum

Belangrijke risico-informatie:

Retinoïden (acitretine▼, adapaleen, alitretinoïne▼, bexaroteen, isotretinoïne▼ en tretinoïne) – update over de teratogeniciteit en neuropsychiatrische aandoeningen

(De risico-informatie hangt af van indicatie en formulering)

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) willen de handelsvergunninghouders van in Nederland geregistreerde retinoïden, u informeren over het volgende:

Samenvatting

Het Europees geneesmiddelenbewakingscomité (PRAC: *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) van de EMA heeft recent relevante gegevens over de veiligheid van retinoïden beoordeeld. Op grond daarvan is de informatie voor patiënten en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg over teratogeniciteit en neuropsychiatrische stoornissen aangepast (via de bijsluiter en educatief materiaal).

(Nieuwe) adviezen Teratogeniciteit

Orale retinoïden

- **Orale retinoïden zijn zeer teratogeen en mogen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.** Hierop is één uitzondering: Tretinoïne mag gezien de oncologische indicatie, worden gebruikt door zwangere vrouwen als de klinische toestand van de vrouw dit noodzakelijk maakt.
- **Bij alle vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten de orale retinoïden acitretine, alitretinoïne en isotretinoïne worden gebruikt in overeenstemming met de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma.**
- **Bespreek de risico's van de orale retinoïden acitretine, alitretinoïne of isotretinoïne met vrouwen voordat u deze geneesmiddelen voorschrijft, en gebruik daartoe het herziene en geharmoniseerde educatieve materiaal.**
- Gezien de oncologische indicaties, zijn de bestaande zwangerschapspreventie maatregelen voor de orale retinoïden bexaroteen en tretinoïne toereikend en wordt implementatie van het zwangerschapspreventieprogramma voor deze medicijnen niet nodig geacht.

Topicale retinoïden

- **Uit voorzorg zijn topicale retinoïden eveneens gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen en vrouwen die zwanger willen worden.**

Nieuwe adviezen Neuropsychiatrische aandoeningen

Orale retinoïden

- **Bij patiënten die orale retinoïden gebruikten zijn zeldzame gevallen van depressie, verergering van depressie, angst en stemmingsstoornissen gemeld.**
- **Patiënten die orale retinoïden gebruiken, moeten geïnformeerd worden dat hun gemoedstoestand en/of gedrag kunnen veranderen. De patiënten en hun familie moeten daarop letten en hun arts op de hoogte brengen wanneer dit het geval is.**
- **Controleer alle patiënten die worden behandeld met orale retinoïden op tekenen en symptomen van een depressie en verwijs deze patiënten indien nodig door voor een geschikte behandeling. In het bijzonder is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie.**

Aanvullende informatie

Geneesmiddelen die retinoïden bevatten, zijn te verkrijgen in orale en topicale formuleringen en worden op grote schaal gebruikt bij de behandeling van verschillende vormen van acne, ernstig chronisch handeczeem dat niet reageert op corticosteroïden, ernstige vormen van psoriasis en keratinisatie-stoornissen. Tretinoïne kan ook worden gebruikt om promyelocytenleukemie te behandelen, en bexaroteen wordt gebruikt bij de behandeling van de huidaandoeningen van een gevorderd stadium van cutaan T-cellymfoom.

Teratogeen risico

Orale retinoïden

Orale retinoïden (acitretine, alitretinoïne, bexaroteen, isotretinoïne en tretinoïne) zijn zeer teratogeen.

Het gebruik van acitretine, alitretinoïne en isotretinoïne bij vrouwelijke patiënten die zwanger zouden kunnen worden, dient te gebeuren conform de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma (zie bijlage). Voor bexaroteen en tretinoïne per os geldt door de oncologische indicaties dat de bestaande maatregelen van specialisten in het ziekenhuis toereikend zijn en implementatie van het zwangerschapspreventieprogramma dus niet noodzakelijk is.

Topicale retinoïden

De beschikbare gegevens over de veiligheid van topicale retinoïden (waaronder adapaleen, alitretinoïne en tretinoïne) tijdens de zwangerschap zijn ook beoordeeld. De systemische blootstelling na aanbrengen van deze producten op de huid is verwaarloosbaar. Deze producten hebben dan ook waarschijnlijk geen negatieve effecten op de foetus. Anderzijds is het bekend dat de mens bijzonder gevoelig is voor de toxiciteit van retinoïden. Uit voorzorg zijn ook topicale retinoïden daarom gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger willen worden.

Neuropsychiatrische aandoeningen

Orale retinoïden

Depressie, verergering van depressie, angst en veranderingen in stemming zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met orale retinoïden. De gepubliceerde literatuur en individuele gevallen laten tegenstrijdige resultaten zien en de gepubliceerde studies vertonen een aantal tekortkomingen. Er is geen duidelijke stijging van het risico op psychiatrische aandoeningen

aangetoond bij mensen die orale retinoïden innemen, in vergelijking met mensen die dat niet doen. Daarnaast is het zo dat patiënten met een ernstige huidaandoening sowieso al een hoger risico op psychiatrische aandoeningen hebben. Alhoewel er op basis van literatuurgegevens twijfel bestaat over een oorzakelijk verband tussen orale retinoïden en psychiatrische aandoeningen is het advies toch patiënten te waarschuwen. Patiënten die orale retinoïden innemen moeten worden geïnformeerd dat ze veranderingen in hun stemming en gedrag kunnen ervaren en dat ze contact moeten opnemen met hun arts wanneer dit het geval is. Een patiënt die tekenen van een depressie vertoont, moet zo nodig worden verwezen voor een geschikte behandeling. Speciale aandacht moet worden besteed aan patiënten met een voorgeschiedenis van depressie die worden behandeld met orale retinoïden. Daarnaast moeten alle patiënten worden gecontroleerd op tekenen van depressie.

Topicale retinoïden

De beschikbare gegevens voor de topicale retinoïden (adapaleen, alitretinoïne en tretinoïne) zijn ook beoordeeld. De systemische blootstelling na topicale toediening van deze middelen is verwaarloosbaar laag en daardoor is een verhoogd risico op psychiatrische aandoeningen onwaarschijnlijk.

Educatief materiaal

De additionele risico minimalisatie materialen over orale retinoïden voor arts, patiënt en apotheker zijn specifiek voor dermatologen, huisartsen en (ziekenhuis)apothekers en zij die in opleiding zijn, omdat deze beroepsgroepen directe voorschrijvers zijn van deze middelen, dan wel direct betrokken zijn bij uitgifte. Voor de overige beroepsbeoefenaren volstaat de informatie via deze DHCP brief omdat zij patiënten onder behandeling kunnen krijgen die een orale retinoïde gebruiken.

De materialen, die voor alle producten gelijk zijn, zijn toegevoegd aan deze brief en ook online beschikbaar op:

Alitretinoïne: <http://www.toctino.com>

<https://www.pierre-fabre.be/nl/educatief-materiaal>

Isotretinoïne: <http://www.sunpharma.com/isotretinoïne-educatief-materiaal>, of
<https://www.aurobindo.nl/voor-professionals/ondersteuning/>, of
<http://www.mylan.nl/nl-nl/producten/voorlichtingsmateriaal>

Acitretine: <http://www.centrafarm.nl/13/veiligheidsbladen>, of
<https://www.aurobindo.nl/voor-professionals/ondersteuning/>

Melden van bijwerkingen

▼Deze geneesmiddelen (acitretine▼, alitretinoïne▼, isotretinoïne▼) zijn onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

Contactgegevens van het bedrijf


Indien u vragen heeft of meer informatie wenst over het gebruik van geneesmiddelen die retinoïden bevatten, dan kunt u contact opnemen met de verantwoordelijke bedrijven, die in tabel 1 hieronder vermeld worden.

Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners:

Voorschrijvende artsen en artsen in opleiding (dermatologen, psychiaters, gynaecologen, huisartsen, hematologen en oncologen, apothekers (inclusief ziekenhuisapothekers). Deze brief is ook verstuurd aan verpleegkundigen gespecialiseerd in de oncologie.

Met vriendelijke groet,

Aurobindo Pharma B.V.
Joyce van Hengstum
Manager PV, RA &
Artwork/RPP



Centrafarm B.V.
Marian Verbruggen
Drug Safety Officer



Galderma Benelux B.V.
Lies Paepen
Head Regulatory & Medical
Affairs Benelux



Mylan B.V. / Mylan
Healthcare B.V.
Johan van der Zee
Head Pharmacovigilance
Mylan NL



Pierre Fabre Benelux N.V.
Martine Suckers
QRVI manager Benelux



Stiefel Laboratories – GSK B.V.
Dr Kremena Georgieva,
Medical Director Benelux



Sun Pharmaceutical
Industries Europe B.V.
Dr. Juliette G.C. Omtzigt
Head Regulatory Affairs
Europe



Cheplapharm Arzneimittel
GmbH
Dr. Arne Pigorsch
Team Leader Regulatory
Affairs



Eisai B.V.
Karen Buekers
Regulatory Affairs Manager
Benelux



Bijlagen:

- Lijst van de betrokken handelsvergunninghouders
- Voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma voor de orale retinoïden, acitretine, alitretinoïne en isotretinoïne

Tabel 1: Lijst vergunningshouders, betrokken producten en contactgegevens

Firma	Product (INN)	Farmacovigilantie	Medische informatie
Aurobindo Pharma B.V.	Neotigason ▼ 10 mg, capsules (acitretine) Neotigason ▼ 25 mg, capsules (acitretine) Isotretinoïne Aurobindo ▼ 10 mg, capsules (isotretinoïne) Isotretinoïne Aurobindo ▼ 20 mg, capsules (isotretinoïne)	pharmacovigilanceBNL@aurobindo.com Tel: 035 542 99 33	pharmacovigilanceBNL@aurobindo.com Tel: 035 542 99 33
Centrafarm B.V.	Acitretine CF ▼ 10 mg, capsules (acitretine) Acitretine CF ▼ 25 mg, capsules (acitretine)	dso.nl@centrafarm.nl Tel : 076 508 10 00	dso.nl@centrafarm.nl Tel : 076 508 10 00
Cheplapharm Arzneimittel GmbH	Vesanoid zachte capsules 10 mg (tretinoïne)	drugsafety@cheplapharm.com Tel : +49 3834 8539 - 329	drugsafety@cheplapharm.com Tel : +49 3834 8539 - 329
Eisai B.V.	Targretin 75mg zachte capsules (bexaroteen) Panretin 0,1% gel (alitretinoïne)	Safety_benelux@eisai.net Tel : +32(0) 479 42 32 97	EisaiBV@eisai.net Tel : 0800 575 3340
Galderma Benelux B.V.	Differin gel 1 mg/g gel (adapaleen) Effezel gel 1 mg/g +25 mg/g gel (adapaleen, benzoylperoxide)	Medical.benelux@galderma.com Tel: 018 369 10 03	Medical.benelux@galderma.com Tel: 018 369 10 03
Mylan Healthcare B.V.	Treclinac 0,25 mg/g + 10 mg/g, gel (tretinoïne, clindamycin)	dso@mylan.nl Tel : 020 426 33 00	medical@mylan.nl Tel : 020 426 33 00
Mylan B.V.	Isotretinoïne Mylan ▼ 10 mg, zachte capsules (isotretinoïne) Isotretinoïne Mylan ▼ 20 mg, zachte capsules (isotretinoïne)	dso@mylan.nl Tel : 020 426 33 00	medical@mylan.nl Tel: 020 426 33 00
Pierre Fabre Benelux N.V.	Acid A Vit 0,05% crème (tretinoïne) Alizem ▼ 10 mg, zachte capsules (alitretinoïne) Alizem ▼ 30 mg, zachte capsules (alitretinoïne)	<u>vigilance.benelux@pierre-fabre.com</u> Tel : +32 471 51 33 31	infomed.benelux@pierre-fabre.com Tel : +32 471 51 33 31
Stiefel Laboratories Legacy (Ireland) Limited (a GSK company)	Toctino ▼ 10 mg zachte capsules (alitretinoïne) Toctino ▼ 30 mg zachte capsules (alitretinoïne)	nldrugsafety@gsk.com Tel : 030 693 8109	NLINFO@gsk.com Tel : 030 693 8123
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	Isotretinoïne Sun ▼ 10 mg, zachte capsules (isotretinoïne) Isotretinoïne Sun ▼ 20 mg, zachte capsules (isotretinoïne)	drugsafetyeurope@sunpharma.com Tel : 023 568 5501	drugsafetyeurope@sunpharma.com Tel : 023 568 5501

Bijlage — Voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma voor de orale retinoïden: acitretine, alitretinoïne en isotretinoïne

- Het zwangerschapspreventieprogramma voor orale retinoïden bevat nu heldere en beknopte informatie en is geharmoniseerd. Elk gebruik van acitretine, alitretinoïne en isotretinoïne door vrouwelijke patiënten die zwanger zouden kunnen worden, dient te gebeuren in het kader van het zwangerschapspreventieprogramma. Dat houdt onder meer in dat de voorschrijvende artsen ervoor moeten zorgen dat elke vrouwelijke patiënt begrijpt dat orale retinoïden een risico inhouden voor een ongeboren baby en niet mogen worden gebruikt tijdens de zwangerschap.
- Zij moet een effectief voorbehoedmiddel gebruiken zonder onderbreking gedurende minstens 1 maand voor het starten van de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende 1 maand (m.u.v. acitretine waarvoor deze periode 3 jaar is) na stopzetting van de behandeling.
- Zij begrijpt de noodzaak en aanvaardt dat ze regelmatig moet worden gevolgd en zwangerschapstests moet ondergaan, idealiter maandelijks tijdens de behandeling en 1 maand na stopzetting van de behandeling. Hier gelden 1- tot 3-maandelijkse intervallen gedurende 3 jaar na stoppen van acitretine.
- Zij moet de inname van acitretine, alitretinoïne en isotretinoïne onmiddellijk stopzetten en dringend een arts raadplegen als ze zwanger wordt of als ze denkt dat ze zwanger zou kunnen zijn.