



De Belgische gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van geneesmiddelen die orale retinoïden bevatten. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van geneesmiddelen die orale retinoïden bevatten, te waarborgen (RMA versie 11/2018).

Brussel, postdatum

Rechtstreekse mededeling aan gezondheidszorgbeoefenaars

Retinoïden (acitretine▼, adapaleen, bexaroteen, isotretinoïne▼ en tretinoïne)* — geactualiseerde informatie over de teratogeniciteit en neuropsychiatrische aandoeningen

*Een tabel met alle geneesmiddelen die retinoïden bevatten en waarop de brief in kwestie betrekking heeft is opgenomen in bijlage (tabel I)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Geachte Gezondheidszorgbeoefenaars,

In samenspraak met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), wensen wij u te informeren over het volgende:

Samenvatting

Teratogeniciteit

- Orale retinoïden zijn zeer teratogeen en mogen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.
- Bij alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd, moeten de orale retinoïden acitretine en isotretinoïne worden gebruikt in overeenstemming met de voorwaarden die gedefinieerd zijn in een zwangerschapspreventieprogramma (ZPP).
- Voordat u acitretine en isotretinoïne gaat voorschrijven, bespreek met uw patiënten de risico's gerelateerd aan orale geneesmiddelen die retinoïden bevatten. Gebruik daartoe het bijgewerkte en vereenvoudigd educatief materiaal.
- Als voorzorgsmaatregel, zijn topische retinoïden eveneens gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen en bij vrouwen die zwanger willen worden.

Neuropsychiatrische aandoeningen

- Bij patiënten die orale retinoïden innamen, zijn zeldzame gevallen van depressie, verergering van depressie, angst en stemmingsstoornissen beschreven.
- Informeer patiënten die orale retinoïden innemen dat hun gemoedstoestand en/of gedrag kan veranderen en dat zij, en hun familie, daarop moeten letten en in voorkomend geval hun arts moeten raadplegen.
- Volg alle patiënten die worden behandeld met orale retinoïden op om elk teken en symptoom van een depressie te detecteren, en verwijz de patiënt, indien nodig, door voor een geschikte behandeling. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie.

Algemene informatie over de problematiek van de veiligheid

Geneesmiddelen die retinoïden bevatten zijn verkrijgbaar in orale en topische vormen en worden vaak gebruikt bij de behandeling van diverse vormen van acne, ernstig chronisch eczeem van de handen dat niet reageert op corticosteroiden, ernstige vormen van psoriasis en ernstige keratinisatiestoornissen. Tretinoïne kan ook worden gebruikt om promyelocytenleukemie te behandelen en bexaroteen wordt gebruikt bij de behandeling van de huidverschijnselen van een gevorderd cutaan T-cellymfoom.

Na een grondige analyse van alle relevante gegevens, heeft het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC: *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de informatie voor patiënten en **gezondheidszorgbeoefenaars** over de teratogeniciteit en neuropsychiatrische stoornissen versterkt (via de productinformatie en het educatief materiaal).

Teratogeen risico

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

Het gebruik van acitretine en isotretinoïne bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, dient te gebeuren in overeenkomst met de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma (ZPP). Voor bexaroteen en oraal tretinoïne wordt aangenomen dat, rekening houdend met de oncologische indicaties onder gespecialiseerde zorg in het ziekenhuis en met het oog op de doelpopulatie, de bestaande maatregelen toereikend zijn en dat het implementeren van een zwangerschapspreventieprogramma dus niet noodzakelijk is.

Deze beoordeling evalueerde eveneens de beschikbare gegevens over de veiligheid van topische retinoïden (adapaleen, isotretinoïne en tretinoïne) bij de zwangere vrouw. De gegevens laten zien dat de systemische blootstelling na topisch aanbrengen verwaarloosbaar is en dat het weinig waarschijnlijk is dat deze producten de foetus zouden blootstellen aan ongunstige effecten. Niettemin is ook vastgesteld dat de mens tot de soorten behoort die het meest gevoelig zijn voor de toxiciteit van retinoïden. Daarom verdient een voorzichtige benadering de voorkeur en moet het gebruik van topische retinoïden gecontra-indiceerd zijn tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger willen worden.

Neuropsychiatrische aandoeningen

Gezondheidszorgbeoefenaars hebben gemeld dat gevallen van depressie, verergering van depressie, angst en stemmingsstoornissen zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met orale retinoïden. Het beschikbare bewijsmateriaal uit de gepubliceerde literatuur en individuele gemelde gevallen hebben tegenstrijdige studieresultaten opgeleverd en de gepubliceerde studies vertonen een aantal tekortkomingen. Daarom was het niet mogelijk om een duidelijke toename van het risico op

psychiatrische aandoeningen aan te tonen bij mensen die met orale retinoiden werden behandeld, in vergelijking met onbehandelde mensen. Bovendien is vastgesteld dat patiënten met ernstige huidaandoeningen zelf een verhoogd risico op psychiatrische aandoeningen hebben. Het wordt aanbevolen dat patiënten die worden behandeld met orale retinoiden op de hoogte worden gesteld van de mogelijkheid van veranderingen in stemming en gedrag en dat ze in voorkomend geval contact moeten opnemen met hun arts. Elke patiënt met tekenen van een depressie moet, zo nodig, worden doorverwezen voor een geschikte behandeling. Speciale aandacht moet worden besteed aan patiënten met een voorgeschiedenis van depressie die worden behandeld met orale retinoiden; en alle patiënten moeten worden opgevolgd om elk teken van depressie te detecteren.

Deze beoordeling evalueerde ook de beschikbare gegevens over topische retinoiden (adapaleen, isotretinoïne en tretinoïne). De gegevens bevestigen dat de systemische blootstelling na topische toepassing te verwaarlozen is en dat het daarom weinig waarschijnlijk is dat deze zal leiden tot een risico op psychiatrische aandoeningen.

De productinformatie werden bijgewerkt met de resultaten van deze beoordeling. Het educatief materiaal (RMA of Risk Minimisation Activities) voor orale retinoiden (**acitretine en isotretinoïne**) is eveneens bijgewerkt volgens de PRAC-aanbevelingen.

Deze informatie maakt deel uit van het risicobeheerplan in België en het Groothertogdom Luxemburg, dat informatiemateriaal ter beschikking stelt van gezondheidszorgbeoefenaars. Deze aanvullende activiteiten voor risicominimalisatie zijn gericht op het veilige en doeltreffend gebruik van **de geneesmiddelen die orale retinoiden bevatten**. Het doel van dit materiaal is ervoor zorgen dat gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten zich bewust zijn van de risico's die geassocieerd aan orale retinoiden (acitretine en isotretinoïne) bij zwangere vrouwen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd, en dat de nodige maatregelen worden genomen om deze risico's te minimaliseren.

Dit materiaal bevat:

1. Informatie bestemd voor de gezondheidszorgbeoefenaars
 - Checklist voor de arts / **Overeenkomstformulier betreffende de voorschriftzorg aan patiënten**
2. Informatie bestemd voor de patiënten
 - **een patiëntenkaart (binnenin de doos van de geneesmiddelen die orale retinoiden bevatten).**

U kan het educatief materiaal downloaden en afdrucken via de website van het FAGG: www.fagg-afmps.be

→ Kader (bovenaan) « Informatie voor professionelen » → Goedgekeurde RMA-materialen

Gezondheidszorgbeoefenaars die een afgedrukte versie van dit educatief materiaal wensen te verkrijgen, dienen contact op te nemen met de vergunninghouders van de **geneesmiddelen die orale retinoiden bevatten**. De contactgegevens vindt u in de onderstaande tabel.

Oproep tot melding van bijwerkingen

De houders van de vergunning voor het in de handel brengen wensen artsen te herinneren aan het belang van de rapportering van vermoedelijke bijwerkingen na gebruik van geneesmiddelen die retinoïden bevatten, teneinde de continue monitoring van de risico-batenverhouding van deze geneesmiddelen te vergemakkelijken. Gezondheidszorgbeoefenaars rapporteren vermoedelijke bijwerkingen via het nationale meldsysteem (zie hieronder).

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van geneesmiddelen die retinoïden bevatten te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de “papieren gele fiche” die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres Fagg – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adversedrugreactions@fagg.be.

Bijwerkingen kunnen ook worden gemeld aan de dienst Farmacovigilantie van de betrokken bedrijven (Zie tabel I).

Geneesmiddelen die orale retinoïden bevatten (acitretine en isotretinoïne) zijn onderworpen aan een aanvullend toezicht in de EU; een *post authorisation safety study (PASS)* wordt uitgevoerd om te beoordelen in welke mate gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten het zwangerschapspreventieprogramma naleven.

Contactgegevens van bedrijven

Voor vragen over het gebruik van geneesmiddelen die retinoiden bevatten, kunt u contact opnemen met de afdeling Medische Informatie van de verantwoordelijke bedrijven, die in tabel 1 hieronder vermeld worden.

Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG in samenwerking met de houders van een Vergunning voor het in de Handel Brengen.

Hoogachtend,

Dr. Hans Warrinnier
Medisch directeur
NV Roche SA



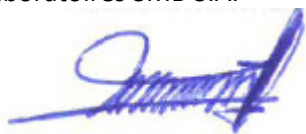
Dr. Olivier Vandeputte
Regulatory Affairs Risk
Manager
Meda Pharma & Mylan
bvba/sprl
po Apr. Michel De Cuyper



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



Dr. Lucas Fotsing
EU QPPV & API Manager
Laboratoires SMB S.A.



Ann Osselaere
Drug Safety Manager
EG NV



Dr. Arne Pigorsch
Team Leader Regulatory
Affairs
CHEPLAPHARM Arzneimittel
GmbH
Bahnhofstr. 1a,
17498 Mesekenhagen
Germany

i.A. 

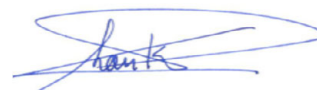
Martine Suckers
QRVI manager
Pierre-Fabre (Santé) Benelux



Karen Buekers
Regulatory Affairs Manager
Benelux
Eisai NV



Kuo-Wei Chan
PV local contact
Belgique/Luxembourg
Aurobindo Pharma B.V.



Tabel 1: Lijst vergunningshouders, betrokken producten en contactgegevens

Firma	Product	Farmacovigilantie	Medische informatie
NV Roche SA	Roaccutane ▼ (isotr etinoïne) 10 mg zachte capsules Roaccutane ▼ (isotr etinoïne) 20 mg zachte capsules	Afdeling Geneesmiddelenbewaking Dantestraat 75 B-1070 Brussel Tel.: +32 2 525 82 99 Fax : +32 2 525 84 66 E-mail : brussels.drug_safety@roche.com	Afdeling Medische informatie Dantestraat 75 B-1070 Brussel Tel.: +32 2 525 82 99 Fax : +32 2 525 84 66 E-mail : brussels.medinfo@roche.com
Meda Pharma n.v. (Mylan bvba/spri)	Treclinax 10 mg/g + 0,25 mg/g gel	Phv.belgium@mylan.be Tel.: +32 2 658 61 00 Fax : + 32 2 658 61 10	ga@mylan.be Tel.: +32 2 658 61 00
Galderma Benelux BV	Differin (adapaleen) 0,1% crème Differin (adapaleen) 0,1 % gel Epiduo 0,1% / 2,5% (adapaleen, benzoylperoxide) gel, Epiduo Forte 0,3% / 2,5% (adapaleen, benzoylperoxide) gel	Medical.belux@galderma.com Tel.: +32 3 897 1900	Medical.belux@galderma.com Tel.: +32 3 897 1900
Laboratoires SMB n.v.	Isosupra Lidose ▼ (isotretinoïne) 8 mg harde capsules Isosupra Lidose ▼ (isotretinoï ne) 16 mg harde capsules	dptpharmacovigilance@smb.be Tel.: +32 2 412 09 50 Fax : +32 2 412 09 69	dptpharmacovigilance@smb.be Tel.: +32 2 412 09 50 Fax : +32 2 412 09 69
EG NV	Isotretinoïne ▼ (isotr etinoïne) EG 10 mg zachte capsules Isotretinoïne ▼ (isotr etinoïne) EG 20 mg zachte capsules	phvig@eg.be Tel.: +32 2 479 78 78 Fax : +32 2 479 45 45	medical.information@eg.be Tel.: +32 2 479 78 78 Fax : +32 2 479 45 45
Pierre-Fabre Benelux	Isocural ▼ (isotretin oïne) 5 mg zachte Capsules Isocural ▼ (isotretin oïne) 10 mg zachte Capsules Isocural ▼ (isotretin oïne) 20 mg zachte Capsules Isocural ▼ (isotretin oïne) 40 mg zachte capsules	Vigilance.belux@pierre-fabre.com Tel.: +32 471 51 33 31	infomed.belux@pierre-fabre.com Tel.: +32 471 51 33 31
CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH	Vesanoid 10 mg zachte capsules	drugsafety@cheplapharm.com Tel.: +49 3834 8539 - 329 Fax : +49 3834 8539 - 349	Tel.: +49 3834 8539 - 329
Eisai NV	Targretin 75mg zachte capsules	safety_belux@eisai.net Tel.: +32 479 42 32 97	medinfo_belgium@eisai.net Tel.: +32 16 14 04 90
Aurobindo Pharma B.V.	Neotigason ▼ (acitre tine) 10 mg harde capsules Neotigason ▼ (acitre tine) 25 mg harde capsules	PharmacovigilanceBNL@aurobindo.com Tel.: +32 471 20 87 17	PharmacovigilanceBNL@aurobindo.com Tel.: +32 471 20 87 17

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

- Het zwangerschapspreventieprogramma (ZPP) voor orale retinoïden werd vereenvoudigd en geharmoniseerd om duidelijke en beknopte informatie te bieden voor zowel gezondheidszorgbeoefenaars als patiënten. Elk gebruik van acitretine en isotretinoïne bij patiënten met een risico op zwangerschap, dient te gebeuren in het kader van het zwangerschapspreventieprogramma. De voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma vereisen voorschrijvende artsen om ervoor te zorgen dat elke patiënte begrijpt dat orale retinoïden de ongeboren baby blootstellen aan een risico en dat deze geneesmiddelen niet mogen worden ingenomen tijdens de zwangerschap;
- De patiënte moet effectieve anticonceptie gebruiken zonder onderbreking gedurende minstens 1 maand vóór het starten van de behandeling, tijdens de volledige duur van de behandeling en gedurende 1 maand na stopzetting van de behandeling (voor acitretine, gedurende de 3 jaar die volgen op de stopzetting van de behandeling);
- De patiënte begrijpt de noodzaak en stemt ermee in om regelmatige zwangerschap- en vervolgonderzoeken uit te voeren, idealiter maandelijks tijdens de duur van de behandeling en gedurende 1 maand na stopzetting van de behandeling (voor acitretine, zullen zwangerschapstesten worden uitgevoerd bij intervallen van 1 tot 3 maanden gedurende de 3 jaar na het stoppen van de behandeling);
- De patiënte moet de inname van acitretine en isotretinoïne onmiddellijk stopzetten als ze zwanger wordt of als ze denkt dat ze zwanger zou kunnen zijn.