FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA FEBRUARI 2019

Geneesmiddelenbewaking

Retinoïden: nieuwe waarschuwingen van het EMA om blootstelling in utero te vermijden

Het is goed gekend dat de retinoïden sterk teratogeen zijn. Bij orale toediening van retinoïden (isotretinoïne, acitretine, bexaroteen, tretinoïne) is er bij gebruik in het 1ste zwangerschapstrimester een verhoogd risico van o.a. craniofaciale en cardiovasculaire afwijkingen en van afwijkingen thv het centrale zenuwstelsel; ongeveer 1 op 3 zwangerschappen met blootstelling aan een oraal toegediend retinoïd eindigen in een spontane abortus. De vaststelling dat zwangere vrouwen nog steeds worden blootgesteld aan orale retinoïden, en dat de voorzorgmaatregelen in het voor isotretinoïne reeds bestaande "zwangerschapspreventieprogramma" (*Pregnancy Prevention Program* of PPP) onvoldoende gekend zijn bij gezondheidswerkers en patiënten, was voor het Europees Geneesmiddelenbureau EMA aanleiding om de noodzaak voor eventuele bijkomende maatregelen te evalueren.

- Wanneer de SKP en bijsluiter niet voldoende worden geacht om een zo veilig mogelijk gebruik van een geneesmiddel te garanderen, kan het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) bijkomende risicobeperkende activiteiten eisen. Een **zwangerschapspreventieprogramma (*pregnancy prevention programme* of PPP)** voor teratogene geneesmiddelen is een van dergelijke activiteiten, en bestaat uit documenten waarin de voorwaarden worden beschreven voor het voorschrijven en afleveren van het teratogene geneesmiddel, en uit bijkomende maatregelen om blootstelling in utero te vermijden.[1]
- Ook studies uitgevoerd in België wijzen er op dat het PPP voor isotretinoïne te weinig wordt gevolgd, met name wat de aanbevelingen voor anticonceptie betreft.[2,3]

De conclusies van het EMA zijn de volgende.[4]

Alle orale retinoïden zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, en een nieuw zwangerschapspreventieprogramma (PPP) is van toepassing voor isotretinoïne en acitretine

Het EMA bevestigt dat **oraal gebruikte retinoïden** gecontra-indiceerd zijn tijdens de zwangerschap.

Isotretinoïne en acitretine

Daarenboven mogen **isotretinoïne** en **acitretine** niet gebruikt worden bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij voldaan is aan de voorwaarden van een **PPP**. Het vroegere PPP van isotretinoïne is herzien, en voor acitretine is dus nu ook een PPP van toepassing.

- De PPP's moeten er toe leiden dat de patiëntes het teratogene risico en het belang van anticonceptie ten volle begrijpen. Een risk acknowledgement form dient samen met de patiënte te worden overlopen, en door de patiënte te worden ondertekend. Er wordt een exemplaar bewaard in het medisch dossier en een exemplaar aan de patiënte meegegeven. De formulieren zijn in principe vanaf eind februari 2019 elektronisch beschikbaar (via symbool ter hoogte van de specialiteiten op de BCFI-website): zie Repertorium hoofdstuk 15.5.5. (Isotretinoïne) en hoofdstuk 15.7.4. (Acitretine).
- De voorwaarden van het PPP houden onder andere in:
  - een beoordeling van de kans dat de patiënte zwanger wordt;
  - de vereisten inzake zwangerschapstests: vóór starten van de behandeling, tijdens de behandeling (bij voorkeur maandelijks) en na de behandeling (voor isotretinoïne: één test, 1 maand na stoppen; voor acitretine: een test om de 1 à 3 maanden gedurende een periode van drie jaar na stoppen);
  - de vereisten inzake anticonceptie: tenminste 1 maand vóór starten van de behandeling, tijdens de behandeling, en gedurende één maand (isotretinoïne) of gedurende 3 jaar (acitretine) na stoppen.

- Qua anticonceptie worden ofwel tenminste één zeer effectieve anticonceptiemethode (d.w.z. een "gebruiker-onafhankelijke" methode, met name een IUD of implantaat), ofwel twee elkaar aanvullende gebruiker-afhankelijke anticonceptiemethoden aanbevolen.
- Met acitretine is de vereiste periode van anticonceptie na stoppen (3 jaar) zo lang omdat acitretine kan omgezet worden in etretinaat, een nog teratogenere stof met zeer lange halfwaardetijd. de omzetting van acitretine in etretinaat is meer uitgesproken bij inname van alcohol [zie Folia maart 2017].

- Herzien educatief materiaal voor artsen en patiënten zal in principe eind februari 2019 ter beschikking worden gesteld (te consulteren via symbool ter hoogte van de specialiteiten op de BCFI-website): zie Repertorium hoofdstuk 15.5.5. (Isotretinoïne) en hoofdstuk 15.7.4. (Acitretine). Een "*patient alert card*" zal door de apotheker samen met de patiënte kunnen overlopen worden bij het afleveren van het geneesmiddel.
- Een waarschuwing (verbodspictogram + tekstuele waarschuwing) betreffende het teratogene risico zal worden aangebracht op de buitenverpakking van de specialiteiten op basis van isotretinoïne en acitretine: er is voorzien dat dit in de loop van 2019 zal gebeuren.
- Het is aanbevolen om bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd een specialiteit op basis van isotretinoïne of acitretine slechts per periode van één maand voor te schrijven.

Bexaroteen en tretinoïne

Voor bexaroteen en tretinoïne worden, gezien hun specifieke indicaties (oncologie), geen bijkomende maatregelen opgelegd, bovenop de reeds bestaande voorwaarden qua anticonceptie en zwangerschapstests in de SKP.

Adapaleen en tretinoïne lokaal toegepast

Het EMA bevestigt dat de lokaal toegepaste retinoïden adapaleen en tretinoïne niet gebruikt mogen worden tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die plannen zwanger te worden. Dit is een voorzichtigheidsmaatregel: het risico voor de foetus is waarschijnlijk gering gezien de zeer beperkte resorptie. Ook voor deze middelen werden geen bijkomende maatregelen opgelegd.

Nota: neuropsychiatrische ongewenste effecten

Het EMA evalueerde ook de signalen van neuropsychiatrische ongewenste effecten met retinoïden.

- Neuropsychiatrische ongewenste effecten (o.a. depressie, angst, stemmingsstoornissen, (poging van) zelfdoding) zijn gerapporteerd tijdens behandeling met orale retinoïden. Het is volgens het EMA op dit ogenblik niet mogelijk om te bepalen of er een causaal verband is omwille van de beperkingen van de gegevens (spontane meldingen, observationele studies). Toch werd beslist om in de SKP's en bijsluiters van de orale retinoïden een waarschuwing hieromtrent op te nemen. In het bijzonder bij patiënten met antecedenten van depressie wordt voorzichtigheid geboden.
- Voor de lokaal toegepaste retinoïden zijn er, op basis van zeer beperkte gegevens, geen aanwijzingen van een risico van neuropsychiatrische ongewenste effecten.

Specifieke bronnen

1 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162051.pdf

2 Lelubre M, Hamdani J, Senterre C et al. Evaluation of compliance with isotretinoin PPP recommendations and exploration of reasons for non-compliance : Survey among French-speaking health care professionals and patients in Belgium. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2018:27;668-73 (doi: 10.1002/pds.4441)

3 Biset N, Lelubre M, Senterre C et al. Assessment of medication adherence and responsible use of isotretinoin and contraception through Belgian community pharmacies by using pharmacy refill data. Patient Prefer Adherence 2018:12:153-61

4 EMA. Retinoid-containing medicinal products. Via https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/retinoid-containing-medicinal-products. PRAC assessment report via https://www.ema.europa.eu/documents/referral/retinoid-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.