



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte



Retinoide,

Aktualisierung des

Schwangerschaftsverhütungsprogramms;

neuropsychiatrische Nebenwirkungen

Verfahren nach Art. 31 der RL 2001/83/EG

82. Routinesitzung, 19. April 2018

Retinoide

Oral angewendete Wirkstoffe in der Dermatologie:

Acitretin , Alitretinoin , Isotretinoin

Topisch angewendete Wirkstoffe in der Dermatologie:

Adapalen, Isotretinoin, Tazaroten, Tretinoin

In der Onkologie angewendete Wirkstoffe:

Bexaroten, Tretinoin (oral); Alitretinoin (topisch)

Dermatologische Indikationen:

Zur Behandlung von Hauterkrankungen einschließlich Akne, Psoriasis und schwerer Handekzeme, schwerer Verhornungs-/Pigmentierungsstörungen

In DE: 103 verkehrsfähige Zulassungen (14 national und 4 mit DE als RMS)*

* Reference Member State; Stand der Recherche: 19.03.2018

Zeitplan des Verfahrens

- ...
- Empfehlung des PRAC (mehrheitlich): Februar 2018
- Opinion des CHMP (mehrheitlich): März 2018
- Durchführungsbeschluss der EU-Kommission (noch ausstehend)
- Nationale Maßnahmen (noch ausstehend)

Empfehlung des PRAC und Opinion des CHMP

Zum Potenzial neuropsychiatrischer Nebenwirkungen

- **Topika:** Alitretinoin, Adapalen, Isotretinoin, Tazaroten, Tretinoin:
Keine Warnhinweise erforderlich
- **Oralia:** Acitretin, Alitretinoin, Isotretinoin, Bexaroten, Tretinoin:
Warnhinweise zu Depression, Angst, Stimmungsschwankungen,
für Alitretinoin und Isotretinoin zusätzlich: Warnhinweise zu Suizidgedanken,
Suizidversuchen, Suiziden; Auflistung u. a. von Depressionen, Aggressivität,
Angst bis zu Suiziden im Abschnitt Nebenwirkungen

Empfehlung des PRAC und Opinion des CHMP

Zum teratogenen Risiko:

- **Topika:** Alitretinoin, Adapalen, Isotretinoin, Tazaroten, Tretinoin:
Abschnitt 4.3 und 2 GI : Kontraindikation bei bestehender oder geplanter Schwangerschaft, sonst absetzen (Abschnitt 4.6)
- **Oralia – onkologische Indikationen:** Bexaroten, Tretinoin:
Keine weiteren Maßnahmen (kein Schwangerschaftsverhütungsprogramm) erforderlich
- **Oralia – dermatologische Indikationen:** Acitretin, Alitretinoin, Isotretinoin:
Aktualisierung/Harmonisierung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms

Empfehlungen des PRAC und des CHMP zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm für Acitretin, Alitretinoin, Isotretinoin (oral):

- **Gebärfähigkeit der Patientin eruieren**, Patientin in Planung weiterer Maßnahmen einbeziehen (Compliance!)
- **Schwangerschaftstests** vor, während (*idealerweise monatlich*) und 1 Monat (Acitretin: 3 Jahre) nach der Behandlung durchführen und dokumentieren
- **Effektive Verhütung** mindestens 1 Monat vor, während und 1 Monat (Acitretin: 3 Jahre) nach der Behandlung anwenden: **Mindestens eine effektive nutzerunabhängige Methode (z.B. Spirale) oder zwei sich ergänzende nutzerabhängige Verhütungsmethoden (z.B. Pille+Kondom).**

Neu: rot, bisher: durchgestrichen

Empfehlungen des PRAC und des CHMP zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm für Acitretin, Alitretinoin, Isotretinoin (oral):

- ~~Rezeptgültigkeit 7 Tage~~, Verordnungen *idealerweise* auf 30 Tage
Therapiebedarf limitiert
- Keine Blutspende bis 1 Monat (Acitretin: 3 Jahre) nach Einnahme, nicht an andere weitergeben, unverbrauchte Arzneimittel an Apotheke zurückgeben

Neu: rot, bisher: durchgestrichen

Formulare/Schulungsmaterialien zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm für Acitretin, Alitretinoin, Isotretinoin (oral):

Arztleitfaden

Checkliste für Ärzte mit Bestätigungsformular zum Beratungsgespräch mit der Patientin

Patientenbroschüre

Patientenkarte

Apothekerbroschüre — Apothekercheckliste

Info auf Webseite der Behörde und des pharmazeutischen Unternehmers
(Barcode dazu in der Packungsbeilage)

Neu: rot, bisher: durchgestrichen

Weitere Auflagen im Art. 31-Verfahren für Acitretin, Alitretinoin, Isotretinoin (oral)

- Aktualisierung der Schulungsmaterialien
- Umsetzung der Textänderungen, einschließlich Black Symbol
- **Boxed Warning auf Verpackung, Fach- und Gebrauchsinformation**

“WARNING

CAN SERIOUSLY HARM AN UNBORN BABY

Women must use effective contraception

Do not use if you are pregnant or you think you may be pregnant”

- Durchführung einer Anwendungsstudie (DUS)

Für alle Retinoide:

- Rote Hand Brief (u.a. an Dermatologen, Apotheker...)

Weiteres Vorgehen in DE für Acitretin, Alitretinoin und Isotretinoin (oral)

PRAC

Following elements of the Pregnancy Prevention Programme need to be agreed at **national level**:

- 7-day prescription validity;
- Patient signature of the physician checklist/acknowledgement form;
- Dissemination of the patient reminder card;
- The option of a pictogram/symbol to accompany the visual reminder on the outer package...

In DE

- Umsetzung des Beschlusses der EU-Kommission per Stufenplanbescheid
- Ergänzung des EU-Schwangerschaftsverhütungsprogramms, um den bisherigen Stand beizubehalten, d.h. entsprechende Vorgaben des BfArM für die zu genehmigenden Schulungsmaterialien